

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Ziagen 300 mg film-coated tablets

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg abacavir под формата на abacavir sulfate.

За помощните вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Таблетките са биконвексни, оформени като капсули, жълти на цвят и с гравирани надпис GX 623 от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Ziagen в комбинация с други антиретровирусни продукти е показан за лечение на Human Immunodeficiency Virus (HIV) инфекция .

Данните за ефикасността на лечението със Ziagen основно се базират на резултати от проучвания при възрастни пациенти на комбинирана терапия със схема на прием два пъти дневно. При тези пациенти не е провеждано предварително антиретровирусно лечение (виж раздел 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Ziagen трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Възрастни и подрастващи над 12 години: препоръчаната доза Ziagen е 600 mg дневно. Дневната доза може да се приема като 300 mg (една таблетка) два пъти дневно или като 600 mg (две таблетки) веднъж дневно (виж раздели 4.4. и 5.1).

Пациенти, при които се преминава към режим с един прием дневно трябва да приемат 300 mg два пъти дневно и да преминат на следващата сутрин към прием на 600 mg веднъж дневно. Ако се предпочита един прием дневно вечер, трябва да се приемат 300 mg Ziagen само първата сутрин, последвани от 600 mg вечерта. Ако се вземе решение пациентът да се върне към режим с прием два пъти дневно, той трябва да завърши определеното лечение за деня и да започне прием на 300 mg два пъти дневно от сутринта на следващия ден.

Деца на възраст от 3 месеца до 12 години: препоръчаната доза е 8 mg/kg два пъти дневно до максимална дневна доза 600 mg .

Деца на възраст под 3 месеца: Данните от приложението на Ziagen при тази възрастова група са много ограничени (виж раздел 5.2).

Ziagen може да се приема по време или извън прием на храна.

Ziagen се предлага също и под формата на перорален разтвор за приложение при деца и пациенти, при които е невъзможен приемът на таблетки.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
693/28.03.08	Мерц



Бъбречно увреждане:

Не е необходима промяна в дозировката на Ziagen при пациенти със смущения в бъбречната функция. Обаче, Ziagen не трябва да се прилага при пациенти с терминално бъбречно заболяване (виж раздел 5.2).

Чернодробно увреждане:

Abacavir се метаболизира предимно в черния дроб. Не могат да бъдат направени препоръки относно дозирането при пациенти с лекостепенно чернодробно увреждане. Няма данни от приложението на продукта при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Ето защо, не се препоръчва приложение на abacavir при пациенти с умерено чернодробно увреждане, освен при доказана необходимост. При пациенти с лекостепенно и умерено чернодробно увреждане е необходимо внимателно проследяване и ако е възможно проследяване на плазмените нива на abacavir (виж раздел 5.2). При пациенти с тежкостепенно чернодробно увреждане, Ziagen е противопоказан (виж раздели 4.3 и 4.4).

Пациенти в напреднала възраст: Няма данни за фармакокинетиката на Ziagen при пациенти на възраст над 65 години.

4.3. Противопоказания

Ziagen е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към abacavir или към някое от помощните вещества на продукта. Виж ИНФОРМАЦИЯТА ЗА РЕАКЦИИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ в ограденото каре в раздели 4.4. и 4.8.

При пациенти с тежкостепенно чернодробно увреждане Ziagen е противопоказан.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Реакция на свръхчувствителност (виж и раздел 4.8.):

Приблизително 5 % от пациентите, приемали abacavir по време на клиничните изпитвания, са развили реакция на свръхчувствителност. Някои от тези случаи са били животозастрашаващи и са завършили летално въпреки лечението.

• Описание

Реакциите на свръхчувствителност се характеризират със симптоматика на полиорганни поражения. Фебрилитет и/или кожен обрив се наблюдават в почти всички случаи. Други признаци и симптоми могат да бъдат: респираторни признаци и симптоми - като например диспнея, възпаление на гърлото, кашлица и абнормални находки при рентгеново изследване на гръдния кош (главно инфилтрати, които могат да бъдат ограничени); гастроинтестинална симптоматика – гадене, повръщане, диария или коремна болка. **Те може да насочат клинициста към неправилна диагноза на свръхчувствителността като заболяване на дихателните пътища (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.** Други често наблюдавани признаци или симптоми на реакция на свръхчувствителност могат да включват сънливост или неразположение, както и мускулно-скелетна симптоматика (миалгия, в редки случаи миолиза, артралгия).

Симптоматиката, свързана с тази реакция на свръхчувствителност, се влошава при продължаване на лечението и може да се окаже животозастрашаваща. Симптомите обикновено отшумяват след преустановяване приема на Ziagen.



- **Лечение**

Обикновено реакциите на свръхчувствителност се проявяват през първите 6 седмици на лечението с abacavir. Такива реакции, обаче, могат да се появят по всяко време през периода на лечение. Пациентите трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение, особено през първите два месеца от лечението с abacavir, когато се препоръчва консултация с лекар на всеки две седмици.

Пациентите с диагноза за реакция на свръхчувствителност по време на лечението **ТРЯБВА** да преустановят приема на Ziagen незабавно.

НИКОГА НЕ ТРЯБВА да се започва отново лечение със Ziagen, както и с всеки друг лекарствен продукт, съдържащ abacavir (Kivexa, Trizivir), ако то веднъж е прекратено поради проявена свръхчувствителност. Възобновяване на лечението ще доведе до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява симптомите обикновено са с по-тежки. Възможно е да се развие животозастрашаваща хипотония, последвана от летален изход.

За да се избегне забавянето на диагностицирането и да се сведе до минимум риска от животозастрашаваща реакция на свръхчувствителност, приемът на Ziagen трябва да се преустанови окончателно в случай че свръхчувствителността не може да се изключи напълно, дори при възможност за друга диагноза (заболяване на дихателната система, грипоподобно заболяване, гастроентерит или реакции към други лекарства).

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, започващи терапия със Ziagen, които приемат едновременно други продукти, причиняващи кожна токсичност (например, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза). Това е необходимо, защото за момента е трудно да се отдиференцират кожни обриви вследствие употребата на тези продукти от реакции на свръхчувствителност, свързани с abacavir.

- **Специални въпроси след прекъсване лечението със Ziagen**

В случай че приемът на Ziagen е бил преустановен поради каквато и да е причина и се разглежда въпросът за възобновяване на лечението, причината за прекъсването трябва да бъде точно установена, за да се прецени дали пациентът е имал прояви на свръхчувствителност. **В случай че, реакция на свръхчувствителност не може да се изключи напълно, приемът на Ziagen или на който и да е друг лекарствен продукт, съдържащ abacavir (Kivexa, Trizivir) не трябва да се подновява.**

При възобновяване приема на Ziagen от пациенти, които преди преустановяването на приема на Ziagen вече са проявили един от съществените симптоми на свръхчувствителност (кожен обрив, висока температура, стомашночревна, респираторна симптоматика или сънливост и неразположение) се наблюдава бързонастъпваща реакция на свръхчувствителност, включително животозастрашаващо състояние. **Най-честият изолиран симптом на реакция на свръхчувствителност е кожният обрив. В много редки случаи се съобщават реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които възобновяват лечението, но не са имали предхождащи прояви на реакция на свръхчувствителност.** И при двата случая, ако се реши възобновяване на приема на Ziagen, пациентът трябва да бъде поставен при условия, позволяващи незабавна медицинска помощ.

- **Есенциална информация за пациента**

Предписващите специалисти трябва да се уверят, че пациентите са напълно информирани за реакцията на свръхчувствителност, както следва:

- Трябва да е известно на пациентите, че съществува вероятност за развитие на реакция



на свръхчувствителност към abacavir, която може да доведе до опасни за живота реакции или смърт.

- При проява на симптоми, вероятно свързани с реакция на свръхчувствителност, пациентите **ТРЯБВА НЕЗАБАВНО ДА УВЕДОМЯТ** лекуващия лекар.
- На пациентите със свръхчувствителност към abacavir трябва да се напомни никога да не приемат Ziagen или който и да е друг лекарствен продукт, съдържащ abacavir (Kivexa, Trizivir).
- За да се избегне самоволното възобновяване на терапията със Ziagen при проявена реакция на свръхчувствителност, пациентът трябва да върне останалото неупотребено количество таблетки или перорален разтвор в аптеката.
- Пациентите, които поради някаква причина са преустановили приема на Ziagen, и по-специално, ако причината е била възможна реакция на свръхчувствителност или заболяване, трябва да бъдат уведомени да се обръщат към лекаря преди сами да са възобновили терапията.
- Пациентът трябва да бъде информиран за важността на редовния прием на Ziagen.
- На всеки пациент трябва да се напомни да прочете внимателно листовката, приложена към всяка опаковка. В опаковката също така е включена "Медицинска карта за безопасност". Пациентът трябва да откъсне Медицинската карта за безопасност от картонената опаковка и да я носи винаги със себе си.

Лактатна ацидоза: При употреба на нуклеозидни аналози се описва лактатна ацидоза, обикновено комбинирана с хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранни симптоми (симптоматична хиперлактатемия) са леко степенни симптоми от страна на храносмилателната система (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (бързо и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност.

Лактатацидозата обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин могат да представляват група със специфичен риск.

Необходимо е да се проследява внимателно състоянието на пациентите с повишен риск от лактатна ацидоза.

Митохондриална дисфункция: В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеозидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* или постнатално. Основните нежелани реакции, за които се съобщава са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипидемия). Тези събития често са временни. Съобщавани са и някои къснопоявяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, абнормално поведение). Засега не е установено дали неврологичните



нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеозидни аналози, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания. Цялостно проучване за възможна митохондриална дисфункция в случай на съответни признаци и симптоми трябва да бъде направено. Тези заключения не променят настоящите национални препоръки за използване на противоретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

Липодистрофия: Установено е, че комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици на това явление. Не е напълно установен и механизъмът, по който се появява. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като по-възрастни пациенти, както и с фактори, определящи се от лекарствата, като по-голяма продължителност на противоретровирусното лечение и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва и оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар нагладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (виж раздел 4.8).

Панкреатит: Има съобщения за панкреатит, но не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка със Ziagen.

Тройна нуклеозидна терапия: Изборът на лечение с тройна комбинация от abacavir, lamivudine и zidovudine при пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 copies/ml) изисква специализирана преценка (виж раздел 5.1).

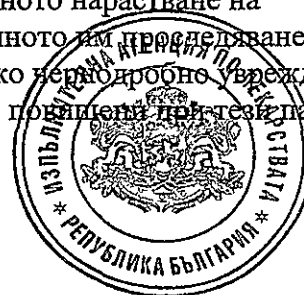
Съобщавани са случаи на висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий, когато abacavir е комбиниран с tenofovir disoproxil fumarate и lamivudine, със схема на приложение веднъж дневно.

Приложение веднъж дневно (abacavir 600 mg): Ползите от лечението с abacavir, приеман веднъж дневно се основават главно на проучване, извършено с комбиниран прием с efavirenz и lamivudine, при пациенти, при които не е провеждано предварително антиретровирусно лечение (виж раздел 5.1).

Чернодробно заболяване: Няма данни за ефикасността и безопасността на Ziagen при пациенти със съпътстващо значително чернодробно увреждане. Ziagen е противопоказан при пациенти с тежкостепенно чернодробно увреждане (виж раздел 4.3). При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана противоретровирусна терапия рискът за поява на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции е повишен. В случай на едновременно противовирусно лечение на хепатит В или С, прочетете и кратките характеристики на съответните лекарствени продукти.

При пациенти с чернодробна дисфункция, вкл. хроничен активен хепатит, е установена повишена честота на промени в чернодробната функция по време на комбинирана противоретровирусна терапия. Те трябва да бъдат стандартно проследявани. Ако има данни за утежняване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с лекостепенно чернодробно увреждане. Обаче, препоръка относно намаляване дозата на продукта, не е възможно да бъде направена поради значителната вариабилност на abacavir експозицията при тази група пациенти (виж раздел 5.2). Клиничните данни за безопасност на abacavir при пациенти с чернодробно увреждане са много ограничени. Поради потенциалното нарастване на експозицията (AUC) при някои пациенти е необходимо внимателното им проследяване. Няма данни от приложение на Ziagen при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Очаква се плазмените концентрации на abacavir да са значително повишени при тези пациенти.



Ето защо, не се препоръчва приложение на abacavir при пациенти с умерено чернодробно увреждане, освен при доказана необходимост, като се има предвид внимателното им проследяване. При пациенти с тежкостепенно чернодробно увреждане, Ziagen е противопоказан (виж раздел 4.3).

Бъбречно заболяване: Ziagen не трябва да се прилага при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване (виж. раздел 5.2).

Синдром на имунна реактивация (Immune Reactivation Syndrome): При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

Опортюнистични инфекции: Приемът на Ziagen и други противоретровирусни продукти не ограничава развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Пациентите трябва да бъдат под редовно наблюдение от лекари с опит в лечението на асоциираните с HIV инфекцията заболявания.

Предаване на HIV: Пациентите трябва да бъдат информирани, че приемът на Ziagen не предпазва от пренасяне на вируса HIV по кръвен или полов път. За предпазване от заразяване на други хора е необходимо да продължат да се вземат съответни предпазни мерки.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

На база резултатите от проведените *in vitro* опити и известния път на метаболизиране на abacavir е установено, че възможността за конкурентни взаимодействия на abacavir с други лекарства за ензимната система P450 е малка. P450 играе малка роля в метаболизма на abacavir. Abacavir не инхибира метаболизма, медиран от CYP3A4. При условия *in vitro* в клинично релевантни концентрации abacavir не инхибира ензимите CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6. При пациенти, участвали в клинични изпитвания, не се установява индукция на чернодробния метаболизъм. По тази причина съществува малка вероятност за лекарствени взаимодействия на антиретровирусни протеазни инхибитори и други лекарства, метаболизирани от главната ензимната система P450. Резултатите от клинични изследвания показват, че няма клинично значими взаимодействия на abacavir със zidovudine и lamivudine.

Силни ензимни индуктори като rifampicin, phenobarbital и phenytoin могат слабо да понижат плазмените концентрации на abacavir, поради влиянието си върху УДФ-глюкуронилтрансферазата.

Етанол: Метаболизмът на abacavir се променя при едновременен прием с етанол, като площта под кривата (AUC) на abacavir се повишава с около 41 %. Тази промяна не се приема за клинично значима. Abacavir не повлиява метаболизма на етанол.

Метадон: Едно фармакокинетично изпитване показва 35 % редуция на C_{max} и удължаване с 1 час на t_{max} за abacavir при едновременен прием на 600 mg abacavir два пъти дневно и methadone, но площта под кривата (AUC) остава непроменена. Измененията във фармакокинетиката на abacavir не се считат клинично релевантни. В това изпитване abacavir повишава средния системен клирънс на метадон с 22 %. Ето защо не може да бъде изключена индукция на метаболизиращите лекарството ензими. Пациентите, които се лекуват с methadone и abacavir, трябва да бъдат проследявани за прояви на опиатен абстинентен синдром, появяващи се при ниска доза, като понякога се налага повторно титриране дозата на methadone.

Ретиноиди: Продуктите от разграждането на ретиноевата киселина се елиминират от алкохолдехидрогеназата. Взаимодействия с abacavir са възможни, но не са изследвани.



4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Приложението на Ziagen не се препоръчва при бременни. Безопасността на употребата на abacavir по време на бременност при човека не е доказана. При животни е установено трансплацентарно преминаване на abacavir и/или на неговите метаболити. Доказва се токсичност върху ембриона и фетуса при плъхове, докато при зайци такава липсва (виж раздел 5.3). В изпитвания при животни е невъзможно да се установи тератогенният потенциал на abacavir.

Кърмене: Abacavir и неговите метаболити се откриват в млякото на плъхове. Вероятно преминават в човешката кърма, но не е потвърдено. Не е установена безопасността на употребата на abacavir за бебета под 3 месечна възраст. По време на лечение с abacavir, не се препоръчва пациентките да кърмят. С цел да се избегне заразяване на кърмачетата с HIV специалистите препоръчват HIV инфектираните майки да не кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания дали Ziagen води до някакви ефекти върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност (виж и раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба):

При клиничните изпитвания приблизително 5 % от пациентите, приемащи abacavir, развиват реакция на свръхчувствителност. Някои от тези случаи са животозастрашаващи и завършват летално, въпреки вземаните предпазни мерки. Те се характеризират с прояви на полиорганни или системни увреждания.

Фебрилитет и/или кожен обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален) присъстват в почти всички случаи, като част от синдрома. В някои случаи реакциите на свръхчувствителност може да се изявят без обриви и фебрилитет.

По-долу са изброени симптомите (установени в клинични изпитвания или при постмаркетинговото наблюдение) на реакцията на свръхчувствителност. Симптомите, съобщавани при над 10 % от пациентите с реакция на свръхчувствителност, са подчертани с черен шрифт.

Кожа: **Обрив** (обикновено макулопапулозен или уртикариален)

Гастроинтестинален тракт: **Гадене, повръщане, диария, коремна болка**, образуване на язви в устата.

Дихателна система: **Диспнея, кашлица**, възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност.

Разни: **Фебрилитет, сънливост, неразположение, оток**, лимфаденопатия, хипотония, конюнктивит, анафилаксия.

Неврологични/психиатрични симптоми: **Главоболие, парестезия.**

Хематологични симптоми: **Лимфопения.**



Черен дроб/панкреас:

Повишени стойности на чернодробните ензими, хепатит, чернодробна недостатъчност.

Опорно-двигателна система: **Миалгия**, в редки случаи миолиза, артралгия, повишени стойности на креатинин фосфокиназа.

Урологични симптоми: **Повишени стойности на креатинин, бъбречна недостатъчност.**

При деца в сравнение с възрастни са съобщавани по-често обриви (81 % срещу 67 %) и гастроинтестинални прояви (70 % срещу 54 %).

При някои пациенти реакциите на свръхчувствителност са диагностицирани първоначално като прояви на гастроентерит, заболявания на дихателната система (пневмония, бронхит, фарингит) или грипоподобно заболяване. Това забавяне на точната диагноза на реакция на свръхчувствителност в повечето случаи води до продължаване или възобновяване на терапията със Ziagen и като резултат - развитие на по-тежки прояви на свръхчувствителност или летален изход. По тази причина трябва да се има предвид възможността за развитие на реакции на свръхчувствителност при пациенти, проявили гореизброените симптоми.

Тези симптоми обикновено се развиват през първите 6 седмици от лечението (средно след 11 дни), но може да се проявят по всяко време на терапията с abacavir. Пациентите трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение, особено през първите два месеца от лечението с abacavir, когато се препоръчва консултация с лекаря на всеки две седмици.

Не са установени рисковите фактори, чрез които може да се предскаже настъпването или тежестта на реакция на свръхчувствителност. Нередовния прием на abacavir вероятно повишава риска от сенсibilизация и следователно от поява на клинично значима реакция на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че трябва да приемат Ziagen редовно.

Възобновяване на лечението със Ziagen след проявена реакция на свръхчувствителност води до ново и бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява симптомите обикновено са по-силно проявени и могат да доведат до животозастрашаваща хипотония и смърт. **Пациентите при които се е проявила реакция на свръхчувствителност трябва да преустановят приема на Ziagen и никога да не се лекуват със Ziagen или друг лекарствен продукт, съдържащ abacavir (Kivexa, Trizivir).**

За да се избегне забавянето на диагностицирането и да се сведе до минимум рискът от животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност, приемът на Ziagen трябва да се преустанови в случай че свръхчувствителността не може да се изключи напълно, дори при възможност за друга диагноза (заболяване на дихателната система, грипоподобно заболяване, гастроентерит или реакция към друго лекарство).

При възобновяване приема на Ziagen от пациенти, които преди преустановяването на приема на Ziagen вече са проявили един от съществените симптоми на свръхчувствителност (кожен обрив, висока температура, стомашночревна или респираторна симптоматика, както и общо неразположение и сънливост) се наблюдава бързонастъпваща реакция на свръхчувствителност, включително животозастрашаващо състояние. Най-честият изолиран симптом на реакция на свръхчувствителност е кожен обрив. В много редки случаи се съобщават реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които възобновяват лечението, но не са имали предходни прояви на реакция на свръхчувствителност. И при двата случая, ако се реши възобновяване на приема на Ziagen, пациентът трябва да бъде поставен при условия, позволяващи незабавна медицинска



помощ.

Всеки пациент трябва да бъде предупреден за възможността за такава реакция на свръхчувствителност към abacavir.

За много от другите нежеланите реакции не е изяснено дали са свързани с приложението на Ziagen, на другите лекарства, приемани за лечение на HIV заболяването или са резултат от развитието на заболяването.

Много от изброените по-долу нежелани реакции се наблюдават често (гадене, повръщане, диария, фебрилитет, летаргия, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към abacavir. Затова при пациенти с някой от тези симптоми трябва внимателно да се прецени дали се касае за наличие на реакция на свръхчувствителност. Ако лечението със Ziagen е било преустановено във връзка с появата на някой от тези симптоми, след което се вземе решение за възобновяване на терапията със Ziagen, това трябва да се направи в болнични условия (виж раздел 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на erythema multiforme, синдром на Stevens Johnson и токсична епидермална некролиза, като не може да се изключи свръхчувствителност към abacavir. В тези случаи приемът на лекарствените продукти, съдържащи abacavir трябва да се преустанови напълно.

Преобладаващата част от нежеланите реакции не налагат ограничаване на лечението. Те се класифицират по честота като: много чести (над 1/10), чести (от над 1/100 до под 1/10), не чести (от над 1/1000 до под 1/100), редки (от над 1/10000 до под 1/1000) и много редки (под 1/10000).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия.

Нарушения от страна на нервната система

Чести: главоболие

Нарушения от страна на гастроинтестиналната система

Чести: гадене, повръщане, диария.

Редки: панкреатит.

Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив (без системни симптоми)

Много редки: erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Общи нарушения

Чести: фебрилитет, сънливост, отпадналост

При приложение на нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога с фатален изход, която обикновено се съчетава с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (виж раздел 4.4).

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мазнина (биволска гърбица).

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хиперликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).



При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени (виж раздел 4.4).

Отклонения в лабораторните показатели - При проведените контролирани клинични изпитвания отклонения в лабораторните показатели, свързани с лечението със Ziagen, се установяват рядко. Честотата им при пациентите, приемали Ziagen, и тези от контролната група е съпоставима.

4.9. Предозиране

По време на клинични изследвания при прием на единични дози Ziagen от 1200 mg и дневни дози до 1800 mg не са съобщавани неочаквани нежелани реакции. Не е установен ефектът при прием на по-високи дози. При предозиране пациентите трябва да се наблюдават за прояви на токсичност (вж. 4.8) и да се назначи стандартното поддържащо лечение. Не е установено дали abacavir може да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог инхибитор на обратната транскриптаза, АТС код: J05A F06

Abacavir е нуклеозиден аналог инхибитор на обратната транскриптаза. Той е мощен селективен инхибитор на HIV-1 и HIV-2, включително на HIV-1 изолати с понижена чувствителност към zidovudine, lamivudine, zalcitabine, didanosine или nevirapine. Abacavir се метаболизира вътреклетъчно до активното съединение carbovir 5'- triphosphate (TP). Механизмът на действие, установен при проведени *in vitro* изследвания, е инхибиране на вирусния ензим обратна транскриптаза, което води до прекъсване веригата на ДНК и по този начин се възпрепятства репликацията на вируса. В условия *in vitro* се наблюдава синергичен ефект при комбинация на abacavir с nevirapine и zidovudine. При комбиниране на didanosine, zalcitabine, lamivudine и stavudine с abacavir се наблюдава взаимно допълване на техните ефекти.

При условия *in vitro* са селектирани изолати на HIV-1, резистентни на abacavir. Установяват се специфични генотипни промени в кодона на обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусната резистентност към abacavir при условия *in vitro* и *in vivo* се развива бавно. Клинично значими нива на резистентност се постигат при повишение на IC₅₀ над осем пъти в сравнение с тази за първичния вирус. За това са необходими множествени мутации. Изолати, резистентни към abacavir, показват понижена чувствителност към lamivudine, zalcitabine и/или didanosine, но запазват чувствителност към zidovudine и stavudine.

Не се очаква кръстосана резистентност към abacavir и протеазни инхибитори или нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Понижена чувствителност към abacavir се наблюдава при пациенти с неконтролируема вирусна репликация, при предшествашо лечение с abacavir и резистентност към други нуклеозидни инхибитори. Понижена чувствителност към abacavir се очаква при изолати от вируса с 3 и повече мутации, водещи до резистентност към нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Клинични резултати:

Данните за ефикасността на лечението със Ziagen основно се базират на резултати от проучвания при възрастни пациенти на терапевтичен режим с прием на 300 mg Ziagen два пъти дневно в комбинация със zidovudine и lamivudine. При тези пациенти не е провеждано предварително антиретровирусно лечение.



Прием на 300 mg два пъти дневно:

- *Възрастни пациенти, неприемали досега противоретровирусна терапия*

При около 70 % от възрастните пациенти, лекувани с abacavir в комбинация с lamivudine и zidovudine (лечение в продължение на 48 седмици) вирусното натоварване спада под прага на измерване (< 400 копия/ml), със съответно повишаване броя на CD4 клетките.

При едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване при възрастни пациенти, неприемали досега противоретровирусна терапия, комбинацията от abacavir, lamivudine и zidovudine, приемана в продължение на над 48 седмици, е показала същия антивирусен ефект както комбинацията от indinavir, lamivudine и zidovudine. Поради големия брой на пациентите, прекъснали лечението преди завършване на изпитването (42 % от пациентите са прекъснали рандомизираното лечение преди 48 седмица), не може да бъде направено дефинитивно заключение относно еквивалентността на терапевтичните режими на 48 седмица. Въпреки че е установен сходен противовирусен ефект по отношение на % пациенти с вирусно натоварване под прага на измерване (< 400 копия/ml; intention to treat analysis (ITT), 47 % и 49 %; as treated analysis (AT) 86 % и 93 % за abacavir и indinavir съответно) на терапевтичните схеми, включващи abacavir или indinavir, резултатите са в полза на indinavir комбинацията, особено по отношение на пациентите с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml в началото на терапията; ITT, 46 % и 55 %; AT, 84 % и 93 % за abacavir и indinavir съответно).

В мултицентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване (CNA 30024), 654 HIV-инфектирани, неприемали досега противоретровирусна терапия, са рандомизирани да приемат 300 mg abacavir два пъти дневно или 300 mg zidovudine два пъти дневно, и в двата случая в комбинация със 150 mg lamivudine два пъти дневно и 600 mg efavirenz веднъж дневно. Двойно-сляпата терапия е продължавала най-малко 48 седмици. При популацията на всички рандомизирани (intent-to-treat - ITT), 70% от пациентите в групата на abacavir в сравнение с 69% от пациентите в групата на zidovudine постигат вирусологичен отговор на HIV-1 RNA \leq 50 копия/ml плазма до седмица 48 (момент за оценка на терапевтична разлика: 0.8, 95% CI – 6.3, 7.9). При AT (as treated) анализа разликата между двете терапевтични рамена е по-явна (88% от пациентите в групата на abacavir в сравнение с 95% от пациентите в групата на zidovudine (момент за оценка на терапевтична разлика: - 6.8, 95% CI -11.8; -1.7)). Двата анализа, все пак съответстват на заключението за съпоставимост (non-inferiority) на двете терапевтични рамена.

- *Деца, не приемали досега противоретровирусна терапия*

В открито клинично изпитване при деца, сравняващо комбинации на нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (със или без заслепено приложение на nelfinavir), по-голям процент от пациентите, лекувани с abacavir и lamivudine (71 %) или abacavir и zidovudine (60 %), имат HIV-1 RNA \leq 400 копия/ml на 48 седмица, в сравнение с тези, лекувани с lamivudine и zidovudine (47 %) [p = 0.09, ITT]. Подобни са резултатите и по отношение процента на децата, лекувани с комбинации, съдържащи abacavir - HIV-1 RNA \leq 50 копия/ml на 48 седмица (съответно 53 %, 42 % и 28 %, p = 0.07).

- *Клинични проучвания при лекувани пациенти*

При възрастни добавянето на abacavir към умерена комбинирана антиретровирусна терапия се оказва със скромнен ефект по отношение на намаляване вирусното натоварване (средно понижение 0,44 log₁₀/ml за 16 седмици).



Ефикасността на лечението с abacavir при пациенти, лекувани преди това продължително с нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза, е ниска. Успехът от лечението с новата комбинация зависи от типа и продължителността на първоначалната терапия, която може да е довела до поява на HIV-1 варианти с кръстосана резистентност към abacavir.

Прием веднъж дневно (600 mg):

- *Пациенти, не приемали досега противоретровирусна терапия*

Терапевтичният режим с прием на abacavir веднъж дневно се основава на резултатите от 48-седмично мултицентрово двойно-сляпо контролирано изпитване (CNA 30021) при 770 HIV-инфектирани възрастни пациенти, не приемали досега противоретровирусна терапия. Пациентите са първоначално асимптоматични HIV инфектирани (CDC стадий А). Те са рандомизирани да приемат abacavir 600 mg веднъж дневно или 300 mg два пъти дневно, в комбинация с efavirenz и lamivudine веднъж дневно. И при двата терапевтични режима е постигнат подобен клиничен успех (момент за оценка на терапевтична разлика: -1.7, 95% CI -8.4, 4.9). Тези резултати показват, че с 95% сигурност истинската разлика не е по-голяма от 8.4% в полза на терапевтичния режим с двукратен дневен прием. Тази потенциална разлика е достатъчно малка, за да се направи заключение, че режима на прием на abacavir веднъж дневно и режима на прием на abacavir два пъти дневно са съпоставими (non-inferiority).

Подобна обща ниска честота на вирусологичен неуспех (вирусно натоварване > 50 копия/ml) е установена при двете третирани групи – с прием веднъж и два пъти дневно (съответно 10 % и 8 %). В малка част от пробите за генотипен анализ е установена тенденция за повишено ниво на NRTI-свързаните мутации при терапевтичния режим с еднократен прием в сравнение с приема на abacavir два пъти дневно. Не може да се направи категорично заключение поради ограничените данни, получени от това изпитване. Понастоящем дългосрочните данни от режима с прием на abacavir веднъж дневно (над 48 седмици) са ограничени.

- *Лекувани пациенти*

В изпитване CAL30001, 182 лекувани пациента с вирусологичен неуспех са рандомизирани да получават в продължение на 48 седмици комбинация фиксирана доза abacavir/lamivudine веднъж дневно или 300 mg abacavir два пъти дневно и 300 mg lamivudine веднъж дневно, и при двата случая в комбинация с tenofovir и протеазен инхибитор (PI) или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI). Предварителните данни на седмица 24 показват съпоставимост на лечението (non-inferior) при групата на комбинацията фиксирана доза с групата на abacavir два пъти дневно. Това заключение се основава на установеното сходно намаление на HIV-1 RNA, измерено посредством средната площ под кривата минус основната линия (AAUCMB, -1.6 срещу -1.87 съответно, 95% CI -0.06, 0.37). Във всяка група са установени и подобни процентни дялове с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (56% срещу 47%) и < 400 копия/ml (65% срещу 63%). Обаче, тъй като в това изпитване са били включени само умерено лекувани пациенти с непропорционалност на базовото вирусно натоварване и прекъсвания на лечението между двете рамена, тези резултати трябва да се интерпретират внимателно.

В изпитване ESS30008, 260 пациента с вирусологична супресия при първоначален терапевтичен режим 300 mg abacavir и 150 mg lamivudine, два пъти дневно и протеазен инхибитор или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, са рандомизирани да продължат този режим или да превключат на лечение с комбинация фиксирана доза abacavir/lamivudine и PI или NNRTI за 48 седмици. Предварителните данни на седмица 24



показват, че групата на комбинация фиксирана доза abacavir/lamivudine е с подобен вирусологичен изход (non-inferior), сравнена с групата на abacavir и lamivudine. Това заключение се основава на процентните дялове на лицата с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (91% и 86% съответно, 95% CI -11.1, 1.9).

- **Допълнителна информация**

Все още не е напълно оценена ефикасността и безопасността на комбинации на Ziagen и други противовирусни продукти (особено комбинациите с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Abacavir преминава в ликвора (виж раздел 5.2) и понижава нивата на HIV-1 RNA в ликвора. При пациенти със СПИН-свързан деменционен комплекс приемът на abacavir не води до промени в невропсихичното състояние.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

След перорален прием abacavir се резорбира бързо и в голяма степен. Абсолютната бионаличност на abacavir при възрастни е около 83 %. След перорален прием средното време за достигане на максимални серумни концентрации (t_{max}) за таблетките е около 1,5 часа, а за разтвора е около 1,0 час.

При прием на терапевтични дози от 300 mg два пъти дневно, mean (CV) steady-state C_{max} и C_{min} на abacavir в плазмата е приблизително 3.00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) и 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %), съответно. Средната (CV) стойност за AUC при интервал между приемите 12 часа е 6.02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29%), отговаряща на дневна AUC около 12 $\mu\text{g.h/ml}$. C_{max} за разтвора abacavir е малко по-висока от C_{max} за таблетките. След прием на 600 mg abacavir под формата на таблетки установената средна (CV) C_{max} на abacavir е приблизително 4.26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), а средната стойност за AUC е 11.95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Приемът на храна забавя резорбцията и понижава C_{max} , но не влияе на общата плазмена концентрация (AUC). По тази причина abacavir може да се приема по време на или извън хранене.

Разпределение:

След интравенозно приложение приблизителният обем на разпределение е около 0,8 l/kg. Това показва, че abacavir навлиза свободно в тъканите.

При HIV инфектирани пациенти се установява добро проникване на abacavir в ликвора. Съотношението между концентрациите му в ликвора и AUC е между 30 и 44 %. При прием на доза от 600 mg два пъти дневно се наблюдават върхови концентрации 9 пъти по-големи от IC_{50} за abacavir, т.е. 0,08 $\mu\text{g/ml}$ или 0,26 μM .

При условия *in vitro* е изследвано свързването на лекарството с плазмените протеини. Резултатите показват слабо до средно (~ 49 %) свързване при лечение с терапевтични дози. По тази причина не се очакват конкурентни взаимоотношения за мястото на свързване с плазмените протеини.

Метаболизъм:

Abacavir се метаболизира основно в черния дроб. Около 2 % от приетата доза се екскретира през бъбреците непроменена. Основните пътища на метаболизъм са с участието на алкохолдеhidрогеназата и чрез глюкуронизиране. Около 66 % от приетата доза се екскретира през бъбреците под формата на 5'-карбоксилова киселина и 5'-глюкуронид.

Елиминиране:

Средното време на полуживот за abacavir е около 1,5 часа. Не се установява значимо акумулиране след многократен перорален прием на 300 mg abacavir два пъти дневно. Елиминирането на abacavir става главно чрез метаболизиране в черния дроб и последващо



екскретиране основно през бъбреците. Около 83 % от приетата доза abacavir се екскретира с урината без промяна и под формата на метаболити. Останалото количество се отделя с фецеса.

Вътреклетъчна фармакокинетика

В едно проучване с участие на 20 пациенти с HIV инфекция, приемали 300 mg abacavir два пъти дневно, като само една доза от 300 mg abacavir е приемана преди 24-часовия период на анализа, установеният среден геометричен терминален carbovir-TP вътреклетъчен полуживот в равновесно състояние е 20.6 часа. Средният геометричен плазмен полуживот на abacavir, установен в това изпитване е 2,6 h. Очакваната вътреклетъчна кинетика за abacavir 600 mg веднъж дневно е подобна. Тези данни подкрепят приложението на 600 mg abacavir веднъж дневно за лечение при пациенти с HIV инфекция.

Допълнително ефикасността на abacavir, приеман веднъж дневно е установен в пилотно клинично изпитване (CNA 30021- виж раздел 5.1. Клиничен опит).

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане:

Abacavir се метаболизира главно в черния дроб. Извършено е фармакокинетично проучване при пациенти с лекостепенно чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6), приемали единична доза от 600 mg. Резултатите от това проучване показват, че AUC за abacavir нараства средно 1,89 пъти [1,32; 2,70], а времето за полуелиминиране 1,58 пъти [1,22; 2,04]. Не е възможно да бъде направена препоръка относно намаляване дозата на продукта при пациенти с лекостепенно чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на abacavir експозицията.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Abacavir се метаболизира главно в черния дроб като около 2 % от приетата доза се екскретира непроменена с урината. Фармакокинетиката на abacavir при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти със запазена бъбречна функция. Ето защо не се препоръчва намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Съществуват ограничени данни, че Ziagen трябва да се избягва при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване.

Деца:

В клинични изпитвания при деца е установено, че abacavir се резорбира бързо и в голяма степен след прием на перорален разтвор. Фармакокинетичните параметри на abacavir са подобни на тези за възрастни, като съществуват по-големи вариации в плазмените концентрации. Препоръчаната доза при деца от 3 месеца до 12 години е 8 mg/kg два пъти дневно. Тази дозировка ще осигури малко по-високи средни плазмени концентрации при деца, като по този начин повечето пациенти ще получават терапевтични концентрации равни на дневната доза при възрастни - 300 mg два пъти дневно.

Данните за безопасността от приложението на Ziagen при деца под 3 месеца са недостатъчни, което не позволява да се направи препоръка за приложение на продукта при тази възрастова група. Наличните ограничени данни показват, че доза от 2 mg/kg при новородени на възраст под 30 дни осигурява същите или по-високи стойности на AUC, сравнени с тези при приложение на доза 8 mg/kg при по-големи деца.

Пациенти в напреднала възраст:

Не е изследвана фармакокинетиката на abacavir при пациенти над 65 години.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не се установява мутагенност на abacavir при бактерии. Мутагенна активност се



наблюдава в условия *in vitro* при изследване на човешки лимфоцитни култури за поява на хромозомни аберации и при миши лимфомни клетки, както и при микронуклеарен тест *in vivo*. Подобна активност се наблюдава и при други нуклеозидни аналози. Резултатите показват, че при високи концентрации abacavir притежава слаб мутагенен потенциал върху хромозомите в условия *in vitro* и *in vivo*.

Направени са изследвания за канцерогенност на abacavir, приложен перорално при мишки и плъхове. Резултатите показват нарастване на честотата на злокачествените и доброкачествените тумори. Наблюдавани са злокачествени тумори на препуциалните жлези при мъжките и на клиторните жлези при женските индивиди от двата вида, на щитовидната жлеза при мъжките плъхове и на черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожието при женските плъхове.

Повечето от тези тумори са наблюдавани при най-високата доза на abacavir от 330 mg/kg/24 h при мишки и от 600 mg/kg/24 h при плъхове. Изключение е туморът на препуциалните жлези при мишки, чието развитие е наблюдавано при доза от 110 mg/kg. Системната експозиция без канцерогенен ефект при мишки и плъхове е 3-7 пъти по-голяма от системната експозиция при хора по време на терапията. Докато не се установи дали abacavir има канцерогенен потенциал при хора, данните по-горе предполагат, че при хората потенциалната клинична полза превишава канцерогенния риск.

В предклинични токсикологични изследвания е установено, че abacavir води до хепатомегалия при плъхове и маймуни. Връзката на тези доказателства с клиниката не е установена. Няма клинични доказателства, че abacavir е хепатотоксичен. При човека не е установено индуциране на собствения метаболизъм, както и на този за други продукти, метаболизирани в черния дроб, причинено от abacavir.

Лекостепенна миокардиална дегенерация е била установена при мишки и плъхове след приложение на abacavir в продължение на две години. Системната експозиция е била 7 до 24 пъти по-голяма от очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези резултати не е установено.

При проведени репродуктивни изследвания се доказва токсичност върху ембриона и фетуса при плъхове, докато при зайци такава липсва. Промените се изразяват в ниско тегло при раждане, едема на фетуса, *hydrops foetus universalis*, множествени скелетни аномалии/ малформации, ранна интраутеринна смърт и забавен родилен процес. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи за тератогенния потенциал на abacavir.

Проведено изследване не установява влияние на abacavir върху фертилитета на женските и мъжките плъхове.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Количество
<i>Core (сърцевина):</i>	
Microcrystalline cellulose	414,60 mg
Sodium starch glycollate	24,00 mg
Magnesium stearate	8,00 mg
Colloidal anhydrous silica	2,40 mg
<i>Coating (филмово покритие):</i>	
Triacetin	1,10 mg
Methylhydroxypropylcellulose	8,40 mg
Titanium dioxide	3,60 mg
Polysorbate 80	0,10 mg



Iron oxide yellow	0,90 mg
-------------------	---------

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява при температура, надвишаваща 30⁰С.

6.5. Данни за опаковката

Ziagen таблетки са опаковани в блистери от алуминиево фолио и поливинилхлорид. Всяка опаковка съдържа 60 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford, Middlesex,
UB6 0NN, UK

8. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба на лекарствения продукт

В България - 29.12.1999 г. Подновяване на РУ - 22.12.2004 г.
Европейски съюз – 08.07.1999 г. Подновяване на РУ - 18.08.2004 г.

9. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 9900426

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Ноември 2005

