

Zagreb, 17. listopada 2008.

Tel. +385 (0)1 2350 700
Fax. +385 (0)1 2303 722
www.gsk.com

*Obavijest liječnicima propisivačima o određivanju nositeljstva alela HLA-B*5701 prije početka liječenja lijekovima koji sadrže djelatnu tvar abakavir-sulfat (ZIAGEN tablete)*

Sažetak

U suglasnosti s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode, tvrtka GlaxoSmithKline (GSK) Vas želi upoznati s novim važnim informacijama vezanim uz smanjenje incidencije reakcija preosjetljivosti na abakavir putem genetičkog određivanja nositeljstva alela HLA-B*5701. Nositeljstvo alela HLA-B*5701 može se ispitati na Odjelu za molekularnu dijagnostiku i protočnu citometriju Klinike za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Mirogojska cesta 8, 10 000 Zagreb.

Klinička korist određivanja alela HLA-B*5701 kako bi se izbjegla reakcija preosjetljivosti na abakavir dokazana je u prospektivnoj, randomiziranoj, kontroliranoj studiji (CNA106030 [PREDICT-1]). Na temelju rezultata navedene studije Sažetak opisa svojstava lijekova koji sadrže abakavirsulfat nadopunjen je kako slijedi:

- Prije započinjanja liječenja abakavirom, u svakog bolesnika zaraženog virusom HIV, bez obzira na rasno podrijetlo, treba odrediti je li nositelj alela HLA-B*5701.
- Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701, osim ako za njih, na temelju prethodnog liječenja i ispitivanja rezistencije, ne postoji niti jedna druga terapijska alternativa.

Odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka za ZIAGEN tablete nalazi se u Prilogu 1, a podaci su identični i za ostale lijekove koje sadrže abakavir, od kojih je u Republici Hrvatskoj lijek Kivexa tablete ima odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Nove informacije vezane uz sigurnost primjene lijeka

Nositeljstvo alela HLA-B*5701 povezano je sa značajno višim rizikom od reakcija preosjetljivosti na abakavir.

CNA106030 [PREDICT-1] je dvostruko slijepa studija, koju je sponzorirala tvrtka GlaxoSmithKline. Provedena je na 1956 bolesnika zaraženih virusom HIV koji prethodno nisu bili liječeni abakavirom. Bolesnici su randomizirani ili: 1) u skupinu u kojoj se prospektivno određivao alel HLA-B*5701; ili 2) u kontrolnu skupinu koja je liječena na standardni način uz retrospektivno određivanje HLA-B*5701. Određivanje nositeljstva alela HLA-B*5701 prije početka liječenja i posljedično izbjegavanje abakavira u bolesnika s tim alelom dovelo je do značajnog smanjenja incidencije reakcija preosjetljivosti na abakavir u ovom ispitivanju. Procjenjuje se da će u populaciji sličnoj onoj koja je bila uključena u studiju PREDICT-1 48%-61% bolesnika s alelom HLA-B*5701 razviti reakciju preosjetljivosti tijekom 6 tjedana od početka liječenja abakavirom u usporedbi s 0%-4% bolesnika koji nemaju alel HLA-B*5701. Iako je populacija koja je bila uključena u studiju PREDICT-1 pretežno bijele rase, čini se da se povezanost između alela HLA-B*5701 i preosjetljivosti na abakavir može primijeniti na sve rasne skupine [Sagg, in press; Sun, 2007]. Ti su rezultati u skladu s rezultatima prethodnih restrospektivnih studija.

Livadarski put 7
10000 Zagreb
Croatia

Tel. +385 (0)1 2350 700
Fax. +385 (0)1 2303 722
www.gsk.com

Dodatne informacije vezane uz preporuke zdravstvenim djelatnicima

U svakog bolesnika liječenog abakavirom klinička dijagnoza suspektne reakcije preosjetljivosti mora ostati temelj za kliničku odluku. Treba napomenuti da određen dio bolesnika koji su bili klinički suspekti na reakciju preosjetljivosti nije nosio alel HLA-B*5701. Zbog potencijalne teške ili čak smrtonosne reakcije je stoga važno, čak i u odsustvu alela HLA-B*5701, trajno prekinuti liječenje abakavirom i ne uvoditi ga ponovno ako se s kliničkog stajališta reakcija preosjetljivosti ne može isključiti.

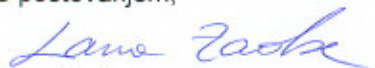
Kako prijaviti nuspojavu

Želimo Vas podsjetiti da su liječnici obvezni o svim nuspojavama lijekova pisano izvijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb (www.almp.hr). Prijave je moguće poslati poštom, telefaxom (01/ 4673 275) ili na adresu elektroničke pošte (nuspojave@almp.hr). Također, i/ili na GlaxoSmithKline d.o.o., Livadarski put 7, 10 000 Zagreb ili na telefon 01/2350 700 ili na fax 01/2303 722. Podaci iz PREDICT-1 studije predstavljeni su na «4th International AIDS Society Conference» u Australiji, u srpnju 2007. te su objavljeni u New England Journal of Medicine [Mallal, in press].

Za dodatne informacije, molimo obratite se:

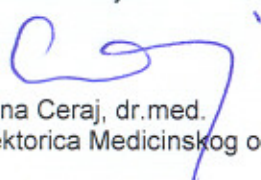
GlaxoSmithKline d.o.o.
Livadarski put 7
10000 Zagreb
Hrvatska
Tel.: +385 (0)1 2350 700

S poštovanjem,



Lana Zadre, mr.pharm.
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju
Medicinski odjel

i



Vesna Ceraj, dr.med.
Direktorica Medicinskog odjela

Prilog 1: Sažetak opisa svojstava lijeka
Prilog 2: Reference

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

(predloženi)

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 300 mg abakavira u obliku abakavirsulfata.

Popis pomoćnih tvari naveden je u Poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Žute, bikonveksne tablete u obliku kapsule s razdjelnim urezom i utisnom oznakom GX 623 s obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ziagen je indiciran kao kombinirana antiretroviralna terapija u liječenju odraslih i djece inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Prikaz koristi Ziagena uglavnom se temelji na rezultatima studija provedenih u odraslih prethodno neliječenih bolesnika pri režimu doziranja od 300 mg Ziagena dvaput na dan u kombinaciji s drugim lijekovima (vidi Poglavlje 5.1).

Prije započinjanja liječenja abakavirom, za svakog bolesnika zaraženog virusom HIV, bez obzira na rasno podrijetlo, treba odrediti je li nositelj alela HLA-B*5701. Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701, osim ako za njih, na temelju prethodnog liječenja i ispitivanja rezistencije, ne postoji niti jedna druga terapijska alternativa (vidi Poglavlja 4.4 i 4.8).

4.2 Doziranje i način davanja

Ziagen treba propisivati liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcije.

Ziagen se može uzimati sa ili bez hrane.

Ziagen je dostupan u obliku oralne otopine za primjenu u djece starije od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 14 kg te u bolesnika za koje su tablete neprikladne.

Odrasli i adolescenti (iznad 12 godina): preporučena doza Ziagena je 600 mg na dan, primijenjeno kao 300 mg (jedna tableta) dva puta na dan ili 600 mg (dvije tablete) jednom na dan (vidi Poglavlja 4.4 i 5.1).

Bolesnici koji prelaze na doziranje jednom na dan trebaju uzeti jednu tabletu od 300 mg dva puta na dan i sljedeće jutro uzeti dvije tablete (600 mg). Ako bolesniku više odgovara večernje doziranje, prvog dana

A L M P
16-05-2008
ODOBRENO

treba uzeti 300 mg Ziagena ujutro, a zatim 600 mg navečer. Kod povratka na doziranje dvaput na dan bolesnik treba završiti dnevno liječenje i krenuti s dozom od 300 mg dvaput na dan sljedećeg jutra.

Djeca (mlađa od 12 godina): Za Ziagen tablete preporuča se doziranje prema tjelesnoj težini. Za pedijatrijske bolesnike od 14-30 kg taj se režim doziranja temelji prvenstveno na farmakokinetском modeliranju. Budući da se ovom formulacijom ne može postići precizno doziranje, može doći do pretjerane farmakokinetičke izloženosti abakaviru. Stoga je neophodno pažljivo pratiti te bolesnike.

Djeca čija je tjelesna težina barem 30 kg: trebaju uzimati dozu za odrasle od 300 mg dvaput na dan.

Djeca tjelesne težine > 21 kg i < 30 kg: pola tablete ujutro i jedna cijela tableta navečer.

Djeca tjelesne težine 14 -21 kg: pola tablete dvaput na dan.

Djeca mlađa od 3 mjeseca života: podaci o uporabi Ziagena u ovoj dobnoj skupini su vrlo oskudni (vidi Poglavlje 5.2).

Oštećenja bubrega: Nije potrebno prilagođavati dozu Ziagena u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega. Međutim, treba izbjegavati primjenu Ziagena u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (vidi Poglavlje 5.2).

Oštećenja jetre: Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Ne može se dati preporuka za doziranje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Nema podataka u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, stoga se primjena Ziagena ne preporuča osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim i umjerenim oštećenjem jetre potrebno je pažljivo pratiti, a ako je moguće, preporuča se pratiti plazmatske razine abakavira (vidi Poglavlje 5.2). Abakavir je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidi Poglavlje 4.3 i 4.4).

Stariji bolesnici: Farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 65 godina trenutno nisu dostupni.

4.3 Kontraindikacije

Ziagen je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na abakavir ili bilo koji drugi sastojak Ziagen tableta. Vidi UOKVIRENU INFORMACIJU O REAKCIJAMA PREOSJETLJIVOSTI u Poglavljima 4.4. i 4.8.

Ziagen je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre

4.4 Posebna u pozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Reakcija preosjetljivosti (vidi i Poglavlje 4.8):

U kliničkim ispitivanjima, oko 5% ispitanika koji su primali Ziagen razvilo je reakciju preosjetljivosti, koja je bila životno ugrožavajuća i u rijetkim slučajevima završila fatalno unatoč svim mjerama opreza.

Ispitivanja su pokazala su da je nositeljstvo alela HLA-B*5701 povezano sa značajno višim rizikom od reakcija preosjetljivosti na abakavir. Na temelju prospektivne studije CNA 106030 (PREDICT-1), primjena skrininga na alel HLA-B*5701 prije početka liječenja i kasnije izbjegavanje abakavira u bolesnika s tim alelom značajno je smanjilo incidenciju reakcija preosjetljivosti na abakavir. Procjenjuje se da će u populaciji sličnoj onoj koja je bila uključena u studiju PREDICT-1 48%-61% bolesnika s alelom HLA-B*5701 razviti reakciju preosjetljivosti tijekom liječenja abakavirom u usporedbi s 0%-4% bolesnika koji nemaju alel HLA-B*5701.

Ti su rezultati u skladu s rezultatima prethodnih retrospektivnih studija.

Stijedno navedenog, prije započinjanja liječenja abakavirom, za svakog bolesnika zaraženog virusom HIV, bez obzira na rasno podrijetlo, treba odrediti je li nositelj alela HLA-B*5701. Abakavir se ne smije

16-05-2008

RENO

primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701, osim ako za njih, na temelju prethodnog liječenja i ispitivanja rezistencije, ne postoji niti jedna druga terapijska alternativa (vidi Poglavlje 4.1).

U svakog bolesnika liječenog abakavirom klinička dijagnoza suspektne reakcije preosjetljivosti mora ostati temelj za kliničku odluku. Treba napomenuti da određen dio bolesnika koji su bili klinički suspekti na reakciju preosjetljivosti nije nosio alel HLA-B*5701. Zbog potencijalne teške ili čak smrtonosne reakcije je stoga važno, čak i u odsustvu alela HLA-B*5701, trajno prekinuti liječenje abakavirom i ne uvesti ga ponovno ako se s kliničkog stajališta reakcija preosjetljivosti ne može isključiti.

U studiji PREDICT-1 je kao metoda ispitivanja korišten kožni test s flasterom, ali on nema koristi u kliničkom liječenju bolesnika te ga stoga ne treba koristiti u kliničkoj praksi.

Opis

Reakciju preosjetljivosti karakterizira pojava simptoma koji ukazuju na zahvaćenost više organa. Gotovo sve reakcije preosjetljivosti kao dio sindroma imaju vrućicu i/ili osip.

Drugi znakovi i simptomi mogu uključivati respiratorne znakove i simptome poput dispneje, grlobolje, kašlja i abnormalnih radioloških nalaza prsnog koša (pretežno infiltrati koji mogu biti lokalizirani), gastrointestinalne simptome kao što su mučnina, povraćanje, proljev ili abdominalna bol i mogu dovesti do pogrešne dijagnoze preosjetljivosti kao respiratorne bolesti (upale pluća, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa. Ostali često uočeni znakovi i simptomi reakcije preosjetljivosti mogu obuhvaćati letargiju ili slabost te mišićnokoštane simptome (mialgiju, rijetko miolizu, artralgiu).

Simptomi se pogoršavaju nastavkom liječenja i mogu ugroziti život bolesnika. Ti se simptomi obično povlače prestankom uzimanja Ziagena.

Liječenje

Simptomi reakcije preosjetljivosti obično se javljaju u prvih 6 tjedana liječenja abakavirom, iako se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Bolesnike treba pažljivo pratiti osobito u prva dva mjeseca liječenja abakavirom. Bolesnici trebaju dolaziti na specijalistički pregled svaka dva tjedna.

Bolesnici kojima se dijagnosticira reakcija preosjetljivosti tijekom liječenja **MORAJU odmah prestati uzimati Ziagen**. Ziagen ili neki drugi lijek koji sadržava abakavir (npr. Kivexa ili Trizivir) se **NIKADA NE SMIJE početi ponovo davati bolesnicima koji su prekinuli liječenje zbog reakcije preosjetljivosti**. Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti dovodi do povratka simptoma već za nekoliko sati. Taj ponovni nastup simptoma je obično još ozbiljniji nego prvi puta i može uključiti po život opasnu hipotenziju i smrt.

Kako bi se izbjegla zakašnjela dijagnoza i smanjio rizik od životno ugrožavajuće reakcije preosjetljivosti, Ziagen treba trajno ukinuti ako se preosjetljivost ne može isključiti, čak i kada je moguća neka druga dijagnoza (bolest respiratornog sustava, bolest slična gripi, gastroenteritis ili reakcije na druge lijekove). Potreban je poseban oprez u bolesnika koji istovremeno započinju liječenje Ziagenom i nekim drugim lijekovima koji mogu izazvati toksične reakcije na koži (npr. nenukleozidnim inhibitorima inverzne transkriptaze – NNRTI). Razlog tome je što je trenutno teško razlikovati osip izazvan tim lijekovima i reakciju preosjetljivosti izazvanu abakavirom.

Liječenje nakon prekida terapije Ziagenom

Ako je liječenje Ziagenom prekinuto iz bilo kojeg razloga i razmatra se njegovo ponovno započinjanje, mora se ustanoviti razlog prethodnog prekida liječenja kako bi se procijenilo je li bolesnik imao simptome reakcije preosjetljivosti. **Ako se reakcija preosjetljivosti ne može isključiti, Ziagen ili neki drugi lijek koji sadržava abakavir (npr. Kivexu ili Trizivir) ne smije se ponovno uvesti.**

Reakcije preosjetljivosti s naglim nastupom, uključujući po život opasne reakcije, javile su se u bolesnika u kojih je ponovno započeto liječenje, a koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (osip kože, gastrointestinalne, respiratorne ili konstitucijske simptome poput letargije i slabosti). Najčešći pojedinačni simptom reakcije preosjetljivosti bio je osip kože. Štoviše, u vrlo rijetkim slučajevima prijavljene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika koji su ponovno započeli liječenje, a da **prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti**. U oba slučaja, ako se donese odluka o ponovnom uvođenju abakavira, to se smije učiniti samo u okruženju u kojem se bolesniku odmah može pružiti liječnička skrb.

A L⁹ M P
16-05-2008
ODOBRENO

Neophodne informacije za bolesnika

Liječnici moraju osigurati da su bolesnici u potpunosti obaviješteni o sljedećim informacijama koje se tiču reakcije preosjetljivosti:

- Bolesnici moraju biti svjesni moguće reakcije preosjetljivosti na abakavir koja može rezultirati životno ugrožavajućim događajem ili smrću.
- Bolesnici koji razviju znakove ili simptome koji se mogu povezati s reakcijom preosjetljivosti, **MORAJU ODMAH KONTAKTIRATI svog liječnika.**
- Bolesnike preosjetljive na abakavir treba podsjećati da više nikada ne smiju uzeti Ziagen ili bilo koji drugi lijek koji sadržava abakavir (Kivexa, Trizivir).
- Kako bi izbjegli ponovno uzimanje Ziagena, bolesnike koji su razvili reakciju preosjetljivosti treba zamoliti da vrate preostale količine Ziagen tableta ili oralne otopine liječniku, koji će organizirati njihovo uništavanje u skladu s propisima.
- Bolesnicima koji su prestali uzimati Ziagen iz bilo kojeg razloga, a osobito zbog mogućih nuspojava ili bolesti, mora se savjetovati da se obrate svom liječniku prije nastavka liječenja.
- Bolesnicima treba objasniti važnost redovitog uzimanja Ziagena.
- Svakog bolesnika treba podsjetiti da pročita uputu koja se nalazi u pakiranju Ziagena. Treba ih podsjetiti da je važno izvaditi **Karticu s upozorenjem iz pakiranja** i uvijek je nositi sa sobom.

Laktička acidoza: prilikom primjene analoga nukleozida zabilježena je laktička acidoza, obično udružena s teškom hepatomegalijom i steatozom. Rani simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) uključuju benigne probavne smetnje (mučninu, povraćanje i bol u abdomenu), nespecifičnu slabost, gubitak teka, gubitak na težini, respiratorne simptome (ubrzano i/ili duboko disanje) ili neurološke simptome (uključujući motoričku slabost).

Laktička acidoza ima visok mortalitet i može biti udružena s pankreatitisom, zatajenjem jetre ili bubrega. Laktička acidoza se obično pojavila nakon nekoliko mjeseci liječenja.

Liječenje analogima nukleozida treba prekinuti u slučaju simptomatske hiperlaktatemije i metaboličke/laktičke acidoze, progresivne hepatomegalije ili rapidnog povišenja razine aminotransferaza. Treba biti oprezan prilikom primjene analoga nukleozida u svakog bolesnika (osobito u gojaznih žena) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim faktorima rizika za oboljenje jetre i hepatičku steatozu (uključujući neke lijekove i alkohol). Poseban rizik mogu predstavljati bolesnici zaraženi hepatitisom C koji se liječe alfa interferonom i ribavirinom.

Bolesnike s povećanim rizikom treba pažljivo pratiti.

Mitohondrijska disfunkcija: Pokazalo se da analozi nukleozida i nukleotida uzrokuju različiti stupanj mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Zabilježena je poremećena funkcija mitohondrija u HIV negativne novorođenčadi koja su bila izložena analogima nukleozida *in utero* i/ili po rođenju. Najčešće nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipasemija), koji su obično prolazni. Zabilježeni su i neki neurološki poremećaji koji su nastupili kasnije (hipertonija, konvulzije, abnormalnosti ponašanja). Još nije poznato jesu li ti neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Svako dijete, čak i HIV-negativno, koje je bilo izloženo *in utero* analogima nukleozida i nukleotida treba pratiti laboratorijskim pretragama i klinički i u slučaju relevantnih znakova i simptoma treba pomno ispitati mogućnost mitohondrijske disfunkcije. Ovi nalazi ne utječu na sadašnje nacionalne preporuke za uporabu antiretrovirusnih lijekova u trudnica radi sprječavanja vertikalnog prijenosa virusa HIV.

Lipodistrofija: Kombinacijska antiretroviralna terapija povezana je s preraspodjelom masti u tijelu (lipodistrofijom) u bolesnika zaraženih virusom HIV. Dugoročne posljedice tih pojava nisu poznate, a nepotpuno je i znanje o njihovom mehanizmu. Postoji hipoteza o povezanosti visceralne lipomatoze i inhibitora proteaze te lipotrofije i inhibitora reverzne transkriptaze. Povećani rizik od lipodistrofije povezuje se s čimbenicima poput starije dobi, kao i duljinom trajanja liječenja antiretroviralnim lijekovima i s njim udruženim metaboličkim poremećajima. Klinički pregled treba obuhvatiti i traženje fizičkih znakova preraspodjele masti. Treba razmotriti mjerenje razine lipida u serumu te šećera u krvi natašte. Poremećaje lipida treba liječiti kako je klinički opravdano (vidi Poglavlje 4.8).

Pankreatitis: Zabilježen je pankreatitis, ali nije sigurna uzročna povezanost s liječenjem Ziagenom.

Liječenje kombinacijom tri nukleozida: U bolesnika s velikim brojem viralnih kopija (>100,000 kopija/ml) treba posebno razmotriti mogućnost izbora trostruke terapije (abakavir, lamivudin i zidovudin) (vidi Poglavlje 5.1). Pri kombiniranoj primjeni abakavira s tenofovir dizoproksilfumaratom i lamivudinom

05-2003
PRENO

jedanput na dan zabilježen je visok postotak izostanka virološkog odgovora te nastup rezistencije u ranoj fazi liječenja.

Primjena jedanput na dan (600 mg abakavira): Korist abakavira pri doziranju jedanput na dan uglavnom se temelji na rezultatima studije u kombinaciji s efavirenzom i lamivudinom u odraslih bolesnika koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima (vidi Poglavlje 5.1).

Oboljenje jetre: Sigurnost i učinkovitost Ziagena nije ustanovljena u bolesnika sa značajnim osnovnim oboljenjem jetre. Ziagen je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Bolesnici koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B ili C i koji su na kombinacijskoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećan rizik od nastupa ozbiljnih i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju da bolesnik istodobno prima neki antivirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti sažetke opisa svojstava lijeka i za te lijekove.

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre u tih bolesnika, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Međutim, zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru ne može se dati konačna preporuka za smanjenje doze u tih bolesnika (vidi Poglavlje 5.2). Klinički podaci o sigurnosti primjene abakavira u bolesnika s oštećenjem jetre su vrlo oskudni. Zbog mogućeg porasta izloženosti (AUC) u nekih bolesnika, potrebno je pažljivo praćenje. Nema podataka za bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem jetre. Očekuje se da u tih bolesnika plazmatske koncentracije abakavira znatno porastu. Stoga se ne preporuča primjena abakavira u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre osim ako je to neophodno, a tada te bolesnike treba pažljivo pratiti. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre Ziagen je kontraindiciran (vidi Poglavlje 4.3).

Oboljenje bubrega: Ziagen ne treba davati bolesnicima s krajnjim stadijem bubrežne bolesti.

Sindrom imune reaktivacije: U bolesnika zaraženih virusom HIV koji u trenutku započinjanja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu uzročnikom *Pneumocystis carinii*. Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

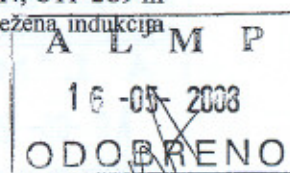
Osteonekroza: Iako se smatra da ima više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, uživanje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i/ili onih koji su dugo vremena izloženi kombinacijskom antiretrovirusnom liječenju. Bolesnicima treba savjetovati da se jave liječniku ako primijete bolove u zglobovima, ukrućenost zglobova ili poteškoće prilikom kretanja.

Oportunističke infekcije: Bolesnici koji uzimaju Ziagen ili bilo koju drugu antiretroviralnu terapiju, mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcija.

Prijenos virusa HIV: Bolesnicima treba ukazati da sadašnja antiretroviralna terapija, uključujući Ziagen, ne sprječava rizik od prijenosa HIV-a na druge spolnim kontaktom ili kontaminacijom krvi. Stoga i dalje treba koristiti odgovarajuće mjere zaštite.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju rezultata ispitivanja *in vitro* i poznatog glavnog metaboličkog puta abakavira, mogućnost za interakciju abakavira s drugim lijekovima posredovanu citokromom P450 je niska. P450 ne igra veliku ulogu u metabolizmu abakavira i abakavir ne pokazuje utjecaj na inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP 3A4. Također je dokazano *in vitro* da abakavir ne inhibira enzime CYP 3A4, CYP 2C9 ili CYP 2D6 u klinički relevantnim koncentracijama. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježena indukcija jetrenog metabolizma.



Stoga postoji mala mogućnost za interakcije lijeka s antiretroviralnim inhibitorima proteaze, te drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću glavnih P450 enzima. Klinička ispitivanja pokazuju da nema klinički značajne interakcije između abakavira, zidovudina i lamivudina.

Snažni induktori enzima poput rifampicina, fenobarbitala i fenitoina mogu svojim djelovanjem na UDP-glukuroniltransferaze blago smanjiti koncentracije abakavira u plazmi.

Etanol: Metabolizam abakavira se mijenja popratnim uzimanjem etanola, što dovodi do povećanja biološke raspoloživosti (AUC) abakavira za oko 41%. Poznavajući sigurnosni profil abakavira, ovi nalazi se ne smatraju klinički značajnim. Abakavir nema učinak na metabolizam etanola.

Metadon: U farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena 600 mg abakavira dvaput na dan i metadona rezultirala je 35% smanjenjem C_{max} abakavira i odgađanjem t_{max} za jedan sat, ali je AUC ostala nepromijenjena. Promjene u farmakokinetici abakavira ne smatraju se klinički značajnim. U tom ispitivanju, abakavir je povećao prosječno sistemsko izlučivanje metadona za 22%. Stoga se ne može isključiti indukcija enzima koji metaboliziraju lijekove. U bolesnika koji se liječe metadonom i abakavirom treba pratiti eventualnu pojavu simptoma ustezanja koji ukazuju na premalo doziranje, jer u pojedinim slučajevima može biti potrebna ponovna titracija.

Retinoidi: Retinoidni spojevi izlučuju se putem alkohol dehidrogenaze. Interakcija s abakavirom je moguća, ali nije ispitivana.

4.6 Trudnoća i dojenje

Ziagen se ne preporuča tijekom trudnoće. Nije ustanovljena sigurnost primjene abakavira u humanoj trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su placentarni prijenos abakavira i/ili njegovih metabolita. Embriionalna i fetalna toksičnost zabilježena je u štakora, ali ne i u kunića (vidi Poglavlje 5.3). Iz pokusa na životinjama nije se mogao ustanoviti teratogeni potencijal abakavira.

Abakavir i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora. Za očekivati je da se izlučuju i u majčino mlijeko, iako to nije potvrđeno. Ne postoje podaci o sigurnosti primjene abakavira kada se daje bebama mlađim od tri mjeseca života. Stoga se preporuča da majke ne doje svoju djecu tijekom liječenja abakavirom. Osim toga, preporuča se da majke zaražene HIV-om ni u kom slučaju ne doje, kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka abakavira na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Preosjetljivost (vidi i Poglavlje 4.4):

U kliničkim ispitivanjima oko 5% bolesnika koji su primali Ziagen razvilo je reakciju preosjetljivosti. U kliničkim ispitivanjima abakavira u dozi od 600 mg jedanput na dan prijavljena učestalost reakcija preosjetljivosti ostala je u granicama zabilježenim za režim doziranja abakavira od 300 mg dvaput na dan.

Neki od tih slučajevi ugrozili su život bolesnika i rezultirali smrtnim ishodom unatoč poduzetim mjerama opreza. Tu reakciju karakterizira pojava simptoma koji ukazuju na zahvaćenost više organa/organskih sustava.

Gotovo svi bolesnici koji razviju reakcije preosjetljivosti kao dio sindroma imaju vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijalni), međutim bilo je reakcija i bez osipa ili vrućice.

Navedeni su znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti. Oni su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima ili u postmarketinškom razdoblju. Oni koji su zabilježeni u barem 10% bolesnika s reakcijom preosjetljivosti

A L M P
16-05-2008
NOBRENO

otisnuti su masnim slovima.

<i>Koža:</i>	Osip (obično makulopapularni ili urtikarijalni)
<i>Probavni sustav:</i>	Mučnina, povraćanje, proljev, abdominalna bol, ulceracije usne šupljine
<i>Respiratorni sustav:</i>	Dispneja, kašalj, grlobolja, respiratorni distres sindrom u odraslih, zatajenje disanja
<i>Razno:</i>	Vrućica, umor, malaksalost, edemi, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Neurološki/Psijihijatrijski simptomi:</i>	Glavobolja, parestezija
<i>Hematologija:</i>	Limfopenija
<i>Jetra/gušterača:</i>	Povećane vrijednosti jetrenih enzima, zatajenje jetre, hepatitis
<i>Mišićno-koštani sustav:</i>	Mialgija, rijetko mioliza, artralgija, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav:</i>	Povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Osip i simptomi probavnog sustava češće su zabilježeni u djece nego u odraslih (osip: 81% prema 67%, a simptomi probavnog sustava: 70% prema 54%).

Nekim bolesnicima s reakcijom preosjetljivosti prvobitno je dijagnosticiran gastroenteritis, neka respiratorna bolest (pneumonija, bronhitis, faringitis) ili bolest slična gripi. Zbog takve zakašnjele dijagnoze liječenje Ziagenom je nastavljeno ili ponovno započeto, što je dovelo do još teže reakcije preosjetljivosti i smrti. Stoga se u bolesnika sa simptomima tih oboljenja mora pažljivo razmotriti mogućnost da se radi o reakciji preosjetljivosti.

Simptomi su se obično javljali u prvih 6 tjedana liječenja (srednje vrijeme nastupa 11 dana) abakavirom, iako se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. Bolesnike treba pažljivo pratiti osobito u prva dva mjeseca liječenja. Bolesnici trebaju dolaziti na specijalistički pregled svaka dva tjedna.

Vjerojatno je da liječenje s prekidima može povećati rizik od senzibilizacije, a tako i pojave klinički značajnih reakcija preosjetljivosti. Stoga bolesnike treba uputiti da je važno redovito uzimati Ziagen.

Ponovno uvođenje Ziagena nakon reakcije preosjetljivosti dovodi do povratka simptoma već za nekoliko sati. Taj ponovni nastup simptoma je obično još ozbiljniji nego prvi puta i može uključiti po život opasnu hipotenziju i smrt. **Bolesnici koji razviju tu reakciju preosjetljivosti moraju odmah prestati uzimati Ziagen i nikada im se ne smije ponovno početi davati Ziagen ili neki drugi lijek koji sadržava abakavir.**

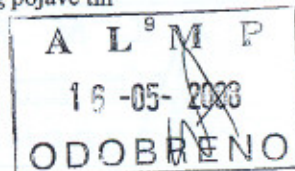
Kako bi se izbjegla zakašnjela dijagnoza i smanjio rizik od životno ugrožavajuće reakcije preosjetljivosti, abakavir treba trajno ukinuti ako se preosjetljivost ne može isključiti, čak i kada je moguća neka druga dijagnoza (bolest respiratornog sustava, bolest slična gripi, gastroenteritis ili reakcije na druge lijekove).

Reakcije preosjetljivosti s naglim nastupom, uključujući po život opasne reakcije, javile su se u bolesnika u kojih je ponovno započeto liječenje Ziagenom, a koji su prije prekida liječenja imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (osip kože, gastrointestinalne, respiratorne ili konstitucijske simptome poput letargije i slabosti). Najčešći pojedinačni simptom reakcije preosjetljivosti bio je opis kože. Štoviše, u vrlo rijetkim slučajevima prijavljene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika koji su ponovno započeli liječenje, a da prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti. U oba slučaja, ako se donese odluka o ponovnom uvođenju Ziagena, to se smije učiniti samo u okruženju u kojem se bolesniku odmah može pružiti liječnička skrb.

Svakog bolesnika treba upozoriti na tu reakciju preosjetljivosti na abakavir.

Za mnoge druge prijavljene nuspojave nije jasno jesu li povezane sa Ziagenom, velikim brojem drugih lijekova koji se koriste u liječenju HIV infekcije ili su posljedica bolesti.

Mnoge od dolje nabrojanih nuspojava (mučnina, povraćanje, proljev, umor, malaksalost, osip) uobičajeno se pojavljuju u sklopu preosjetljivosti na abakavir. Stoga u bolesnika koji razviju te simptome treba pažljivo razmotriti mogućnost reakcije preosjetljivosti. Ako je Ziagen bio ukinut zbog pojave tih



simptoma, a donese se odluka o ponovnom uvođenju Ziagena u tih bolesnika, to treba provoditi samo pod izravnim medicinskim nadzorom (vidi Poglavlje 4.4). Vrlo rijetko zabilježeni su slučajevi erythema multiforme, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize, u kojima se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim slučajevima treba trajno prekinuti liječenje abakavirom.

Mnoge od dolje navedenih nuspojava nisu ograničavale liječenje. Klasificirane su prema učestalosti: vrlo česte (>1/10), česte (>1/100, <1/10), manje česte (>1/1,000, <1/100), rijetke (>1/10,000, <1/1,000), vrlo rijetke (<1/10,000).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Česte: anoreksija

Poremećaji živčanog sustava

Česte: glavobolja

Poremećaji probavnog sustava

Česte: mučnina, povraćanje, proljev

Rijetke: pankreatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česte: osip (bez sistemskih simptoma)

Vrlo rijetke: erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Česte: vrućica, letargija, umor

Prilikom primjene analoga nukleozida zabilježeni su slučajevi laktičke acidoze, ponekad sa smrtnim ishodom, a obično udruženi s teškom hepatomegalijom i hepatičkom steatozom (vidi Poglavlje 4.4).

Kombinacijsko liječenje antiretroviralnim lijekovima povezano je s preraspodjelom masnog tkiva (lipodistrofijom) uključujući gubitak perifernog i-facijalnog potkožnog masnog tkiva, porast intraabdominalnog i visceralnog masnog tkiva, hipertrofiju dojki i nakupljanje masnog tkiva u području vrata.

Kombinacijska antiretrovirusna terapija povezana je s metaboličkim abnormalnostima poput hipertrigliceridemije, hiperkolesterolemije, inzulinske rezistencije, hiperglikemije i hiperlaktatemije (vidi Poglavlje 4.4).

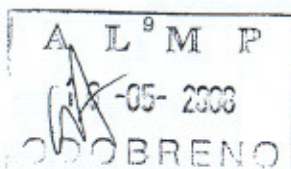
U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u vrijeme započinjanja kombinacijske antiretrovirusne terapije, može nastupiti upalna reakcija na simptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije (vidi Poglavlje 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće priznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV infekcijom i/ili onih koji su dugo vremena izloženi kombinacijskom antiretrovirusnom liječenju. Učestalost ove pojave nije poznata (vidi Poglavlje 4.4).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, odstupanja laboratorijskih testova povezana sa Ziagenom nisu bila česta te nije bilo razlika između bolesnika liječenih Ziagenom i kontrolne skupine.

4.9 Predoziranje

Bolesnicima u kliničkim ispitivanjima primijenjene su pojedinačne doze do 1200 mg i dnevne doze do 1800 mg abakavira. Nije bio prijavljen nijedan neočekivani štetni događaj. Učinci viših doza nisu poznati. U slučaju predoziranja bolesnika treba pratiti kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti (vidi 4.8 Nuspojave), te da bi se, ako je potrebno primjenila standardna popratna terapija. Nije poznato može li se abakavir odstraniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.



5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina - inhibitori reverzne transkriptaze nukleozida, ATC kod: J05A F06.

Mehanizam djelovanja: Abakavir je inhibitor reverzne transkriptaze nukleozida. On je snažni selektivni inhibitor HIV-1 i HIV-2. Abakavir se metabolizira unutar stanice u aktivni metabolit, karbovir 5'-trifosfat (TP). Studije *in vitro* pokazuju da je njegov mehanizam djelovanja prema HIV-u inhibicija enzima reverzne transkriptaze HIV-a, koja dovodi do terminacije lanca i prekida replikacije virusnog ciklusa. *In vitro* abakavir pokazuje sinergizam u kombinaciji s nevirapinom i zidovudinom. Dokazan je i aditivan učinak u kombinaciji s didanozinom, lamivudinom i stavudinom.

Rezistencija *in vitro*: *In vitro* su izdvojeni HIV-1 izolati rezistentni na abakavir koji su povezani sa specifičnim promjenama na genotipu kodne regije reverzne transkriptaze (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115F). Virusna rezistencija na abakavir razvija se relativno sporo *in vitro*, te zahtijeva višestruke mutacije za klinički relevantan porast u EC₅₀ u odnosu na divlji soj virusa.

Rezistencija *in vivo* (prethodno neliječeni bolesnici): Izolati većine bolesnika iz ključnih kliničkih ispitivanja, u kojih je uz terapiju koja sadržava abakavir izostao virološki odgovor, pokazali su ili nikakav pomak od početnih vrijednosti povezan s NRTI (45%) ili samo selekciju M184V ili M184I (45%). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka, dok su manje česte bile selekcije L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%). Ustanovljeno je da uključenje zidovudina u terapiju smanjuje učestalost selekcije L74V i K65R u prisustvu abakavira (sa zidovudinom: 0/40, bez zidovudina: 15/192, 8%).

Liječenje	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ili PI/ritonavir)	Ukupno
Broj bolesnika	282	1094	909	2285
Broj izostanaka virološkog odgovora	43	90	158	306
Broj genotipova tijekom liječenja	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

¹Combivir je fiksna kombinacija lamivudina i zidovudina

²Uključujući tri neuspjeha nevirusnog karaktera i 4 nepotvrđena izostanka virološkog odgovora.

³Broj bolesnika s ≥1 mutacijom analoga timidina (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations").

Do selekcije mutacije analoga timidina može doći kad su analozi timidina povezani s abakavirom. U metaanalizi 6 ključnih kliničkih ispitivanja, selekcije mutacija analoga timidina nisu utvrđene u režimima liječenja koji su uključivali abakavir bez zidovudina (0/127), ali jesu u režimima liječenja koji su uključivali abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%).

Rezistencija *in vivo* (prethodno liječeni bolesnici):

U kliničkim izolatima bolesnika s nekontroliranom replikacijom virusa koji su prethodno liječeni drugim inhibitorima nukleozida i rezistentni su na njih, zabilježeno je klinički značajno smanjenje osjetljivosti na abakavir. U metaanalizi 5 kliničkih ispitivanja u kojima je abakavir dodan kako bi se pojačala terapija, od ukupnog broja od 166 bolesnika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R, a 25 (15%) je imalo D67N. Nije ustanovljen K65R, dok su se L74V i Y115F javili manje često (≤3%). Model logističke regresije prediktivne vrijednosti za genotip (prilagođen za početnu plazmatsku vrijednost HIV-1RNK [vRNK], broj CD4+ stanica, broj i trajanje

A L M P
16-05-2003
ODOBRENO

prethodnih antiretroviralnih terapija) pokazao je da je prisustvo 3 ili više mutacija povezanih s rezistencijom na NRTI povezano sa smanjenim odgovorom u 4. tjednu liječenja ($p=0,015$), a prisustvo 4 ili više mutacija prosječno u 24. tjednu ($p\leq 0,012$). Osim toga, insercijski kompleks na mjestu 69 ili mutacija Q151M, koja se obično nalazi u kombinaciji s A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visoku razinu rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	4. tjedan (n = 166)		
	n	Medijan promjene vRNK (\log_{10} c/mL)	Postotak s <400 kopija/mL vRNK
Bez mutacije	15	-0.96	40%
Samo M184V	75	-0.74	64%
Bilo koja pojedinačna mutacija NRTI	82	-0.72	65%
Bilo koje dvije mutacije povezane s NRTI	22	-0.82	32%
Bilo koje tri mutacije povezane s NRTI	19	-0.30	5%
Četiri ili više mutacija povezanih s NRTI	28	-0.07	11%

Fenotipska rezistencija i križna rezistencija: Za fenotipsku rezistenciju na abakavir potrebna je mutacija M184V uz najmanje još jednu abakavirom uzrokovanu mutaciju, ili mutacija M184V s višestrukim mutacijama analoga timidina. Fenotipska križna rezistencija s drugim NRTI u prisustvu samo M184V ili samo M184I je ograničena.

Zidovudin, didanozin, stavudin i tenofovir održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv takvih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V s K65R uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a prisustvo M184V s L74V uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V s Y115F uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Za pravilnu primjenu abakavira potrebno je slijediti važeće algoritme rezistencije.

Križna rezistencija između abakavira ili lamivudina i antiretroviralnih lijekova iz drugih skupina (npr. PI ili NNRTI) nije vjerojatna.

Kliničko iskustvo:

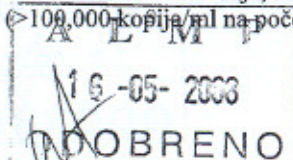
Prikaz koristi Ziagen uglavnom se temelji na rezultatima studija provedenih u odraslih prethodno neliječenih bolesnika pri režimu doziranja od 300 mg Ziagena dvaput na dan u kombinaciji sa zidovudinom i lamivudinom.

Doza od 300 mg dvaput na dan:

- *Prethodno neliječeni bolesnici*

U odraslih bolesnika liječenih abakavirom u kombinaciji s lamivudinom i zidovudinom, udio bolesnika s virusnim opterećenjem ispod razine detekcije (<400 kopija/ml) bio je oko 70% (analiza nakon 48 tjedana), uz odgovarajući porast broja CD4 stanica.

U jednom randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika, uspoređivala se kombinacija abakavira, lamivudina i zidovudina s kombinacijom indinavira, lamivudina i zidovudina. Zbog visokog udjela bolesnika koji su prijevremeno prekinuli liječenje (42% bolesnika prekinulo je randomizirano liječenje do 48. tjedna), ne mogu se izvući konačni zaključci što se tiče ekvivalencije ispitivanih režima liječenja do 48. tjedna. Iako je zabilježen sličan protuvirusni učinak u režimima s abakavirom, odnosno indinavirom, mjereno udjelom broja bolesnika s virusnim opterećenjem ispod razine detekcije (<400 kopija/ml; 47% naprama 49% u analizi cjelokupne populacije uključene u studiju; a 86% naprama 94% u analizi bolesnika koji su završili liječenje), rezultati su pokazali da je kombinacija s indinavirom učinkovitija, osobito u skupini bolesnika s visokim virusnim opterećenjem (>100.000 kopija/ml na početku; 46% za abakavir naprama 55% za indinavir u analizi cjelokupne



populacije uključene u studiju; 84% za abakavir naprama 93% za indinavir u analizi bolesnika koji su završili liječenje).

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji (CNA30024), 654 bolesnika zaraženih virusom HIV, koji još nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, randomizirano je tako da su primali ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan, ili zidovudin u dozi od 300 mg dvaput na dan. U oba slučaja su još uzimali i lamivudin u dozi od 150 mg dvaput na dan i efavirenz u dozi od 600 mg jedanput na dan. Dvostruko slijepo liječenje trajalo je najmanje 48 tjedana. U populaciji svih uključenih bolesnika, 70 % bolesnika, koji su uzimali abakavir te 69 % bolesnika, koji su uzimali zidovudin postigli su virusni odgovor s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA ≤ 50 kopija/ml u 48. tjednu (ocijenjena razlika liječenja: 0,8; 95 % CI -6,3; 7,9). U analizi svih bolesnika koji su završili liječenje razlika između dva režima liječenja bila je još izraženija (88 % bolesnika, koji su uzimali abakavir te 95 % bolesnika, koji su uzimali zidovudin (ocijenjena razlika liječenja: -6,8; 95 % CI -11,8; -1,7). Međutim, obje analize su sukladne zaključku da su oba režima liječenja jednako vrijedna.

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje, provedeno na 1147 bolesnika zaraženih virusom HIV-1, koji još nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Uspoređivana su 3 režima liječenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) protiv ZDV/3TC/EFV te protiv ZDV/3TC/ABC. Nakon medijana praćenja od 32 tjedna pokazalo se da je liječenje s tri nukleozida ZDV/3TC/ABC virološki manje uspješno nego liječenje u druge dvije skupine, bez obzira na početno virusno opterećenje ($<$ ili $>$ 100.000 kopija/ml). Izostanak virološkog odgovora (HIV RNK $>$ 200 kopija/ml) zabilježen je u 26 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC, 16 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV te u 13 % bolesnika koji su uzimali 4 lijeka. U 48. tjednu je HIV RNK $<$ 50 kopija/ml imalo 63 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC, 80 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV te 86 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC/EFV. U tom trenutku je studijski odbor za prikupljanje podataka o sigurnosti primjene prekinuo liječenje u skupini koja je uzimala ZDV/3TC/ABC zbog visokog postotka bolesnika s virološkim neuspjehom. Preostale dvije skupine su nastavile sa slijepim liječenjem. Nakon medijana praćenja od 144 tjedana izostanak virološkog odgovora zabilježen je u 25 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC/EFV te u 26 % bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV. Vrijeme do prve pojave virološkog neuspjeha se nije značajnije razlikovalo među skupinama ($p = 0,73$, log-rank test). U toj studiji dodatak ABC shemi ZDV/3TC/EFV nije značajno poboljšao učinkovitost.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virološki neuspjeh (HIV RNA $>$ 200 kopija/ml)	32 tjedna	26%	16%	13%
	144 tjedna	-	26%	25%
Virološki uspjeh (48 tjedana HIV RNK $<$ 50 kopija/ml)		63%	80%	86%

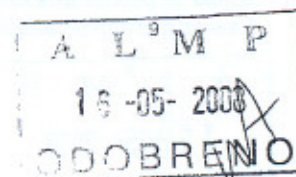
- *Prethodno neliječena djeca*

U ispitivanju u kojem su se uspoređivale otvorene kombinacije NRTI (sa ili bez slijepog nefinavira) u djece značajno veći dio bolesnika liječenih abakavirom i lamivudinom (71%) ili abakavirom i zidovudinom (60%) imalo je razinu HIV-1 RNK ≤ 400 kopija/ml nakon 48 tjedana, u usporedbi s onima koji su primali kombinaciju lamivudina i zidovudina (47%) [$p=0,09$, u analizi svih uključenih bolesnika]. Slično tome, veći broj djece liječene kombinacijama koje su sadržavale abakavir imao je HIV-1 RNK ≤ 50 kopija/ml u 48. tjednu (53%, 42% i 28%, $p=0,07$).

- *Prethodno liječeni bolesnici*

U odraslih bolesnika umjereno izloženih protivirusnim lijekovima dodavanje abakavira u kombinaciju pruža umjerenu korist u smanjenju virusnih kopija (medijan promjene 0.44 \log_{10} kopija/ml u 16. tjednu).

U bolesnika koji su prethodno intenzivno liječeni NRTI učinkovitost abakavira je vrlo mala. Stupanj prednosti nove kombinacije ovisi o prirodi i trajanju prethodnog liječenja, koje je moglo izabrati HIV-1 varijante s križnom rezistencijom na abakavir.



Doza od 600 mg jedanput na dan:

- *Prethodno neliječeni odrasli bolesnici*

Režim doziranja abakavira jedanput na dan podupire multicentrična, dvostruko slijepa, kontrolirana studija (CNA30021), provedena na 770 prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV tijekom 48 tjedana. To su pretežno bili asimptomatski bolesnici s HIV infekcijom (CDC stupanj A). Oni su randomizirani u dvije skupine koje su primale ili abakavir (ABC) 600 mg jedanput na dan ili abakavir 300 mg dvaput na dan u kombinaciji s lamivudinom 300 mg jedanput na dan i efavirenzom 600 mg jedanput na dan. U oba režima liječenja zabilježen je sličan klinički uspjeh (ocijenjena razlika liječenja: -1,7; 95% CI -8,4; 4,9). Iz tih rezultata može se zaključiti s 95% vjerojatnošću da stvarna razlika nije veća od 8,4% u korist doziranja dvaput na dan. Ta potencijalna razlika je dovoljno mala da se može donijeti konačan zaključak kako je doziranje abakavira jednom na dan jednakovrijedno doziranju dvaput na dan.

Zabilježena je mala ukupna incidencija izostanka virološkog odgovora (virusno opterećenje > 50 kopija/ml), slična u obje skupine (10% u skupini liječenoj jedanput na dan i 8% u skupini liječenoj dvaput na dan). U malom uzorku za genotipsku analizu zabilježen je trend prema povećanoj stopi mutacija povezanih s NRTI pri doziranju abakavira jedanput na dan u odnosu na doziranje dvaput na dan. Zbog ograničenih podataka iz ove studije ne mogu se izvući čvrsti zaključci. Zasad nema dovoljno podataka o dugoročnoj primjeni abakavira u doziranju jedanput na dan (dulje od 48 tjedana).

- *Prethodno liječeni bolesnici*

U studiji CAL30001, 182 bolesnika koji pri prethodnom liječenju nisu imali virološki odgovor randomizirani su tako da su tijekom 48 tjedana dobivali ili fiksnu kombinaciju abakavira i lamivudina jedanput na dan ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan uz lamivudin 300 mg jedanput na dan, u oba slučaja u kombinaciji s tenofovirom i nekim inhibitorom proteaze ili nekim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Rezultati, temeljeni na uspoređivom smanjenju HIV-1 RNK, određenom prema prosječnoj površini pod krivuljom umanjenoj za početne vrijednosti, pokazuju da je skupina koja je primala fiksnu kombinaciju jednako vrijedna kao skupina koja je primala abakavir dvaput na dan (AAUCMB; -1,65 log₁₀ kopija/ml prema -1,83 log₁₀ kopija/ml, 95% CI; -0,13; 0,38). U obje skupine (uključena populacija) bio je sličan i udio bolesnika s HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (50% prema 47%,) te onih s < 400 kopija/ml (54% prema 57%). Međutim, budući da su u studiju bili uključeni bolesnici koji su prethodno samo umjereno liječeni te da početno virusno opterećenje u dvije ispitivane skupine nije bilo uravnoteženo, pri interpretaciji ovih rezultata potreban je oprez.

U studiji ESS30008, 260 bolesnika u kojih je pri prethodnom liječenju abakavirom u dozi od 300 mg dvaput na dan i lamivudinom u dozi od 150 mg dvaput na dan uz inhibitor proteaze ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze došlo do supresije virusa, randomizirani su tako da su 48 tjedana ili nastavili s tim režimom ili prešli na liječenje Kivexom i nekim inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Rezultati pokazuju da je u skupini koja je primala Kivexu virološki odgovor bio usporediv (jednako vrijedan) odgovoru u skupini koja je primala abakavir i lamivudin, na temelju postotka osoba s HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (90%, odnosno 85%, 95% CI; -2,7; 13,5).

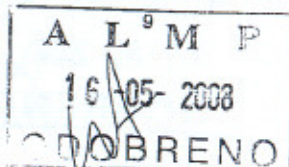
Dodatne informacije:

Još nije u potpunosti ocijenjena učinkovitost i sigurnost Ziagena u brojnim kombinacijama s različitim lijekovima (osobito u kombinaciji s NRTI).

Abakavir penetrira u cerebrospinalnu tekućinu (vidi Poglavlje 5.2). Dokazano je da smanjuje količinu RNA HIV-1 u cerebrospinalnoj tekućini. Međutim, nije uočen učinak na neuropsihološka svojstva kad je primijenjen bolesnicima s demencijom povezanom s AIDS-om.

5.2 Farmakokinetiska svojstva

Apsorpcija: Abakavir se brzo i dobro apsorbira prilikom oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost oralnog oblika abakavira u odraslih iznosi oko 83%. Nakon oralne primjene, srednje vrijeme (t_{max}) u kojem se postiže maksimalna koncentracija abakavira u serumu je oko 1,5 sati prilikom primjene tableta, a 1 sat kod primjene otopine za oralnu uporabu.



Pri terapijskim dozama i doziranju od 300 mg dva puta na dan, prosječni C_{max} abakavira u stanju dinamičke ravnoteže je otprilike oko 3 $\mu\text{g/ml}$ (30%), C_{min} 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%), a prosječni AUC tijekom intervala doziranja od 12 sati iznosi oko 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), što odgovara dnevnoj bioraspoloživosti od oko 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vrijednost C_{max} za oralnu otopinu je nešto viša nego za tablete. Nakon pojedinačne doze od 600 mg abakavira, srednji C_{max} iznosi 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije (CV) 28%), a srednji AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (CV 21%).

Hrana odgađa apsorpciju i smanjuje C_{max} , ali ne utječe na sveukupnu koncentraciju u plazmi (AUC). Stoga se Ziagen može uzimati sa ili bez hrane.

Raspodjela: Nakon intravenske primjene, vrijednost volumena raspodjele je oko 0,8 l/kg, što pokazuje da abakavir slobodno ulazi u tjelesna tkiva.

Ispitivanja na bolesnicima zaraženim HIV-om pokazala su dobru penetraciju u cerebrospinalnu tekućinu (CSF), s omjerom CSF u odnosu na plazmatsku AUC između 30 do 44%. Opažene vrijednosti vršnih koncentracija su devet puta veće nego IC_{50} abakavira od 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ili 0,26 μM , kad se abakavir daje u dozi od 600 mg dvaput na dan.

Studije o vezanju na proteine plazme *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama veže slabo do umjereno (~49%) na ljudske proteine plazme. To ukazuje na nisku vjerojatnost interakcije lijekova putem kompetitivnog vezanja na proteine plazme.

Metabolizam: Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a manje od 2% od primjenjene doze se eliminira nepromijenjeno renalnom ekskrecijom. Glavni put metabolizma u čovjeka odvija se pomoću alkohol dehidrogenaze i glukuronidacije, te se pri tome stvara 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid koji čine oko 66% primijenjene doze. Metaboliti se izlučuju urinom.

Izlučivanje: Srednji poluživot abakavira je oko 1,5 sati. Nakon davanja multiplih oralnih doza abakavira od 300 mg dva puta na dan nije bilo značajnog nakupljanja lijeka. Eliminacija abakavira ide putem metabolizma jetre s kasnijom ekskrecijom metabolita primarno putem urina. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine oko 83% ukupne primjenjene doze koja se izlučuje urinom. Ostatak se izlučuje fecesom.

Unutarstanična farmakokinetika

U ispitivanju 20 bolesnika zaraženih virusom HIV, koji su primali abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan, pri čemu su jednu dozu od 300 mg uzeli prije 24-satnog razdoblja uzimanja uzoraka, geometrijski srednji terminalni unutarstanični poluživot karbovir-TP u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 20,6 sati, u usporedbi s geometrijski srednjim poluživotom abakavira u plazmi od 2,6 sati.

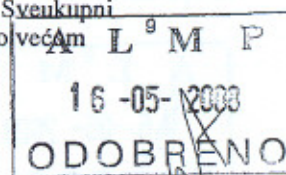
U križnoj studiji 27 bolesnika zaraženih virusom HIV unutarstanična izloženost karbovir-TP bila je veća pri doziranju od 600 mg abakavira jedanput na dan ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ i $C_{trough} + 18\%$) u usporedbi s 300 mg dvaput na dan. Općenito, ovi podaci podupiru primjenu abakavira u dozi od 600 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika s HIV infekcijom. Osim toga, učinkovitost i neškodljivost abakavira primijenjenog jedanput na dan dokazana je i u pivotalnoj kliničkoj studiji (CNA30021- vidi: Kliničko iskustvo).

Posebne skupine bolesnika:-

Bolesnici s oštećenjem jetre: Abakavir se primarno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem (Child-Pugh vrijednosti 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg. Rezultati su pokazali prosječan porast AUC abakavira za 1,89 puta [1.32; 2.70], te produljenje poluživota za 1,58 puta [1.22; 2.04]. Ne može se dati preporuka za redukciju doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru.

Bolesnici s oštećenjem bubrega: Abakavir se primarno metabolizira putem jetre, a manje od 2% se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti jednaka je kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Stoga nije potrebna prilagodba doziranja i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Zbog ograničenog iskustva, treba izbjegavati primjenu Ziagena u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti.

Djeca: Nakon primjene otopine za oralnu uporabu, abakavir se brzo i dobro apsorbira. Sveukupni farmakokinetički parametri u djece se uspoređivi su s parametrima kod odraslih, s nešto većom



varijabilnošću u koncentracijama u plazmi. Preporučena doza za djecu od tri mjeseca do 12 godina je 8mg/kg dva puta na dan. To će omogućiti nešto više srednje koncentracije u plazmi u djece, što će osigurati da većina postigne terapijsku koncentraciju koja je jednaka primjeni 300 mg abakavira dva puta na dan.

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene da bi se mogla preporučiti uporaba Ziagena u djece mlađe od tri mjeseca. Ograničeni dostupni podaci ukazuju da doza od 2 mg/kg u novorođenčadi mlađe od 30 dana omogućuje AUC slične ili veće u usporedbi s dozom od 8 mg/kg koja se daje starijoj djeci.

Stariji bolesnici: Farmakokinetika abakavira nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Abakavir nije bio mutagen u testovima na bakterijama, ali je pokazao aktivnost *in vitro* u testovima kromosomske aberacije na humanim limfocitima, mišjem limfomu i mikronukleusnom testu *in vivo*. To je u skladu sa poznatom aktivnošću drugih analoga nukleozida. Ovi rezultati ukazuju da je abakavir slab klastogen *in vivo* i *in vitro* u visokim koncentracijama prilikom testiranja.

Ispitivanja kancerogenosti oralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora pokazala su porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javljali su se na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki obje vrste te u jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu ženki štakora. Većina tih tumora nastala je pri najvišim dozama abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je tumor prepucijske žlijezde koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je 3-7 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi tijekom liječenja. Iako kancerogeni rizik u ljudi nije poznat, ovi podaci ukazuju da potencijalna klinička dobrobit nadmašuje kancerogeni rizik.

U toksikološkim ispitivanjima pokazalo se da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja koji bi ukazivali da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira, primijećena je blaga degeneracija miokarda u miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je ekvivalentna 7 do 24 puta većoj od predviđene izloženosti u ljudi. Klinički značaj ovog nalaza nije određen.

Abakavir je pokazao toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u zečeva. Ovi nalazi uključuju smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, fetalni edem i porast varijacija/malformacija kostura, rane intrauterine smrtnosti i mrtvorodenčadi. Iz tih podataka o embriofetalnoj toksičnosti ne mogu se izvući zaključci o teratogenom potencijalu abakavira.

Ispitivanja o fertilitnosti u štakora pokazuju da abakavir nije imao utjecaja na fertilitnost mužjaka ni ženki.

6. FARMACEUTSKA SVOJSTVA

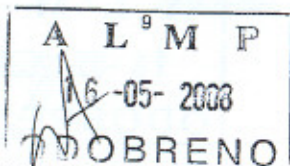
6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra: celuloza, mikrokristalična, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica: Triacetin, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), polisorbata 80, željezov oksid žuti (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.



6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebni uvjeti čuvanja

Čuvati pri temperaturi do 30°C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5 Narav i sadržaj spremnika

Ziagen tablete nalaze se u PVC/Al blister pakiranju po 60 tableta (6 x 10) u kutiji.

6.6 Upute za uporabu/rukovanje

Nema posebnih uputa.

6.7 Proizvođač

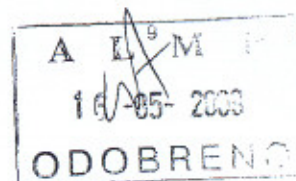
Glaxo Wellcome Operations
Greenford
Velika Britanija
i
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
Ul. Grunwaldzka 189
60322 Poznan
Poljska

Podnositelj zahtjeva

GlaxoSmithKline d.o.o.
Livadarski put 7
10000 Zagreb

6.8 Broj i datum odobrenja u Republici Hrvatskoj

Broj: UP/I-530-09/04-01/140
Datum: 14. listopada 2004.



PRIOLOG 2:

REFERENCE

Mallal S., Phillips E., Carosi G., et. al. HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity. *New England Journal of Medicine*. In press.

Saag M., Balu R., Phillips E., et. al. High sensitivity of HLA-B*5701 in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity in White and Black patients. *Clinical Infectious Diseases*. In press.

Sun H-Y, Hung C-C., Lin P-H., et. al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60:599–604.