

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ziagen 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje abacavirum 20 mg (jako abacaviri sulfas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Methylparaben (E218) 1,5 mg/ml

Propylparaben (E216) 0,18 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Perorální roztok je čirý až slabě opalescentní nažloutlý vodný roztok, jeho barva se může časem změnit na hnědou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ziagen je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirotiky k terapii infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficience (HIV) u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.4 a 5.1).

Přínos přípravku Ziagen dokazují hlavně výsledky studií s dávkovacím režimem dvakrát denně u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky v kombinované terapii (viz bod 5.1).

U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se před zahájením léčby abakavirem má provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B*5701 (viz bod 4.4.). Abakavir nemají užívat pacienti, u kterých je známo, že jsou nositeli alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ziagen mají předepisovat lékaři se zkušenostmi s léčením infekcí HIV.

Ziagen lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Ziagen je dostupný také ve formě tablet.

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):

Doporučená dávka přípravku Ziagen je 600 mg denně (30 ml). Může se též podávat buď jako 300 mg (15 ml) dvakrát denně nebo jako 600 mg (30 ml) jednou denně (viz body 4.4 a 5.1).

Děti (s tělesnou hmotností nižší než 25 kg):

Děti od jednoho roku věku: Doporučená dávka je 8 mg/kg dvakrát denně nebo 16 mg/kg jednou denně, až do maximální denní dávky 600 mg (30 ml).

Děti od tří měsíců do jednoho roku věku: Doporučená dávka je 8 mg/kg dvakrát denně. Není-li režim dvakrát denně možný, lze zvážit režim jednou denně (16 mg/kg/den). Je nutno vzít v úvahu, že údaje pro režim jednou denně jsou u této populace velmi omezené (viz body 5.1 a 5.2).

Děti mladší než tři měsíce věku: Zkušenosti s podáváním přípravku dětem mladším než tři měsíce jsou omezené (viz bod 5.2).

Pacienti přecházející z dávkování dvakrát denně na dávkování jednou denně mají užít doporučenou dávku pro dávkování jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně 12 hodin po poslední dávce dávkování dvakrát denně a poté pokračovat v užívání doporučené dávky jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně každých 24 hodin. Při změně zpět na dávkování dvakrát denně mají pacienti užít doporučenou dávku pro dávkování dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce režimu dávkování jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin není důvodem pro úpravu dávkování přípravku Ziagen. Přípravek Ziagen se však nedoporučuje podávat pacientům s terminálním selháním ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) není možné doporučit vhodnou dávku. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje abakavir podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. Jestliže se abakavir podává pacientům s mírnou poruchou funkce jater, pak je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje o pacientech starších než 65 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na abakavir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce (viz též bod 4.8)

Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8) charakterizovaných horečkou a/nebo vyrážkou s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Některé HSR pozorované u abakaviru byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny.

Riziko HSR způsobených abakavirem se vyskytuje zejména u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B*5701.
- Léčba přípravkem Ziagen se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B*5701, u nichž bylo podezření na

HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir (např. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Léčbu přípravkem Ziagen je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B*5701, je-li podezření na HSR. Odložení ukončení léčby přípravkem Ziagen po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující reakci.
- Po ukončení léčby přípravkem Ziagen z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Ziagen ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir** (např. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem, je nutno poučit pacienty, u nichž se objevilo podezření na HSR, aby zlikvidovali všechny zbývající přípravek Ziagen perorální roztok.
- Klinický popis HSR způsobených abakavirem

HSR na abakavir byly dobře charakterizovány během klinických studií i postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu je 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**

Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a mohou být život ohrožující. Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

- Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

Byl hlášen výskyt pankreatitidy, avšak příčinný vztah s léčbou abakavirem je nejistý.

Trojkombová nukleosidová léčba

U pacientů s vysokou hodnotou virové zátěže (> 100 000 kopií/ml) vyžaduje volba trojkombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu zvláštní odůvodnění (viz bod 5.1).

Když byl abakavir kombinován s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a lamivudinem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký stupeň virologického selhání a vývoj rezistence v časně fázi.

Porucha funkce jater

U pacientů s významnou jaterní poruchou nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Ziagen zkoumány. Ziagen se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch funkce jater, a měli by proto být podle standardních požadavků pravidelně sledováni. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí být zvažováno přerušování nebo zastavení léčby.

Pacienti současně infikovaní virem chronické hepatitidy B nebo C

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanými antiretrovirovými mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C si, prosím, přečtěte také příslušné informace o těchto léčivých přípravcích.

Porucha funkce ledvin

Ziagen by se neměl podávat pacientům s terminálním selháním ledvin (viz bod 5.2).

Pomocné látky

Ziagen perorální roztok obsahuje 340 mg/ml sorbitolu. Při užívání podle doporučeného dávkování obsahuje každá 15ml dávka přibližně 5 g sorbitolu. Pacienti se vzácnými problémy intolerance fruktózy by neměli toto léčivo užívat. Sorbitol může způsobit mírné projímavé účinky. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Ziagen perorální roztok rovněž obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobit alergickou reakci.

Ziagen perorální roztok obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo

zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Oportunní infekce

I při užívání přípravku Ziagen nebo jakéhokoli jiného antiretrovirotika se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou nemocí spojených s infekcí HIV.

Infarkt myokardu

Pozorovací studie prokázaly spojitost mezi infarktem myokardu a užíváním abakaviru. Tyto studie byly hlavně prováděny u pacientů, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirotiky. Data z klinických studií ukázala omezené počty výskytu infarktu myokardu a nemohla vyloučit malé zvýšení rizika. V souhrnu vykazují dostupné údaje z pozorovaných kohort a randomizovaných studií některé nesrovnalosti, takže nemohou potvrdit ani vyloučit příčinnou souvislost mezi léčbou abakavirem a rizikem vzniku infarktu myokardu. Doposud není určen biologický mechanismus, který by vysvětlil potenciální zvýšení rizika. Při předepisování přípravku Ziagen by měla být učiněna opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Abakavir má nízký potenciál k lékovým interakcím zprostředkovaným cytochromem P450. Studie *in vitro* prokázaly, že abakavir má potenciál inhibovat cytochrom P450 1A1 (CYP1A1). Cytochrom P450 nemá v metabolismu abakaviru hlavní úlohu a abakavir vykazuje omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4. *In vitro* bylo také prokázáno, že abakavir v klinicky relevantních koncentracích neinhubuje izoenzymy CYP2C9 ani CYP2D6. V klinických studiích nebyla pozorována indukce hepatálního metabolismu. Potenciál k lékovým interakcím s antiretrovirovými inhibitory proteáz a s jinými léčivými metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P450 je tedy malý. Klinické studie prokázaly, že neexistují klinicky významné interakce mezi abakavirem, zidovudinem a lamivudinem.

Silné induktory enzymů, jako je rifampicin, fenobarbital a fenytoin, mohou prostřednictvím svého působení na glukuronyltransferázy mírně snižovat plazmatické koncentrace abakaviru.

Ethanol: Metabolismus abakaviru se mění v přítomnosti ethanolu, která vede ke zvýšení AUC abakaviru asi o 41 %. Tyto nálezy se nepovažují za klinicky významné. Abakavir neovlivňuje metabolismus ethanolu.

Methadon: Ve farmakokinetické studii bylo při podávání abakaviru v dávce 600 mg dvakrát denně současně s methadonem pozorováno 35% snížení C_{max} abakaviru a jednohodinové prodloužení jeho t_{max} , přičemž však AUC zůstala nezměněna. Tyto změny ve farmakokinetice abakaviru se nepovažují za klinicky významné. V této studii abakavir zvýšil průměrnou systémovou clearance methadonu o 22 %, nelze tudíž vyloučit indukci enzymů biotransformujících léčiva. U pacientů léčených

methadonem a abakavirem by měl být sledován výskyt abstinenčních příznaků, protože je v ojedinělých případech nutná úprava dávky methadonu.

Retinoidy: Retinoidní sloučeniny jsou eliminovány alkoholdehydrogenázou. Interakce s abakavirem je možná, avšak nebyla studována.

Riocigvát: *In vitro* inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali kombinaci abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu (600 mg/50 mg/300 mg jednou denně) vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC_(0-∞) riocigvátu ve srovnání s historickou AUC_(0-∞) riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů. Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecně, pokud se rozhoduje o použití antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně o snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, je nutno vzít v úvahu jak údaje od zvířat, tak i klinickou zkušenost u těhotných žen.

Studie na zvířatech ukázaly toxicitu na vyvíjející se embryo a plod u potkanů, nikoli však u králíků (viz bod 5.3). Ve zvířecích modelech se abakavir ukázal jako kancerogenní (viz bod 5.3). Klinická relevance těchto údajů pro člověka není známa. U člověka byl zjištěn transplacentární průnik abakaviru a/nebo jeho metabolitů.

U těhotných žen naznačuje více než 800 výstupů po expozici v prvním trimestru a více než 1 000 výstupů po expozici ve druhém a třetím trimestru, že abakavir nemá ani malformační ani fetoneonátální účinek. Riziko malformací je podle těchto údajů u člověka nepravděpodobné.

Mitochondriální dysfunkce

In vitro a *in vivo* se ukázalo, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různé stupně poškození mitochondrií. Byly hlášeny případy mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům (viz bod 4.4).

Kojení

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se vylučuje také do mateřského mléka. Údaje o bezpečnosti aplikace abakaviru u dětí mladších než tři měsíce nejsou k dispozici. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Studie u zvířat ukázaly, že abakavir nemá na fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie, které by zkoumaly ovlivnění způsobilosti k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

U mnoha nežádoucích účinků není jasné, zda souvisejí s přípravkem Ziagen nebo se širokou paletou léčiv používaných v léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou důsledkem základního onemocnění.

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce níže se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je

u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi vzácně byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravků obsahujících abakavir trvale ukončit.

Mnoho z těchto nežádoucích účinků se nevztahuje k léčbě. Následující výčet je užíván ke klasifikaci nežádoucích účinků: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/100 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (> 1/10 000).

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie

Velmi vzácné: laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, průjem

Vzácné: pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: kopřivka (bez systémových příznaků)

Velmi vzácné: erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: horečka, letargie, únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita na abakavir

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené **u alespoň 10 %** pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	Vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	Dyspnoe, kašel , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	Horečka, letargie, malátnost , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe
<i>Neurologické/psychiatrické</i>	Bolest hlavy , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	Myalgie , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků hypersenzitivity (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Změny v laboratorních vyšetřeních

V kontrolovaných klinických studiích nebyly laboratorní odchylky vztažené k léčbě přípravkem Ziagen vzácné, ale bez pozorovatelných rozdílů mezi pacienty léčenými přípravkem Ziagen a kontrolními skupinami.

Pediatrická populace

Do studie ARROW (COL105677) bylo zařazeno 1 206 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 3 měsíce až 17 let, z nichž 669 dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Ve srovnání s dospělými nebyly u pediatrických pacientů s dávkováním jednou denně nebo dvakrát denně identifikovány žádné další bezpečnostní signály.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly pacientům podány jednotlivé dávky až 1 200 mg a denní dávky až 1 800 mg abakaviru. Při podávání doporučených dávek nebyly zaznamenány žádné další nežádoucí účinky. Účinky vyšších dávek nejsou známy. Dojde-li k předávkování, je nutné pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpůrnou léčbu. Není známo, zda lze abakavir odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF06.

Mechanismus účinku

Abakavir je inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI). Je to antivirotikum se silným selektivním účinkem proti HIV-1 a HIV-2. Intracelulárně je abakavir metabolizován na aktivní karbovir 5'-trifosfát (TP). Studie *in vitro* prokázaly, že mechanismem jeho účinku ve vztahu k HIV je inhibice enzymu HIV reverzní transkriptázy, což je děj, který vede k ukončení řetězce a přerušení cyklu replikace viru. Antivirový účinek abakaviru v buněčné kultuře nebyl antagonizován kombinací s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovirem nebo zidovudinem, s nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem, nebo s inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

Rezistence

Rezistence in vitro: *In vitro* byly vyselektovány izoláty HIV-1 rezistentní vůči abakaviru vyznačující se specifickými genotypovými změnami v oblasti kodonů reverzní transkriptázy (RT) (kodony M184V, K65R, L74V a Y115F). Virová rezistence vůči abakaviru se *in vitro* vyvíjí relativně pomalu, neboť vyžaduje mnohonásobné mutace, aby došlo ke klinicky relevantnímu vzestupu EC₅₀ oproti divokému typu viru.

In vivo rezistence (léčba pacientů dosud neléčených antiretrovirovými): Izoláty od většiny pacientů s virologickým selháním v režimu obsahujícím abakavir v pivotních klinických studiích prokázaly buď to, že ke změnám výchozích hodnot v souvislosti s NRTI nedošlo (45 %), nebo došlo pouze k selekci M184V nebo M184I (45 %). Celková selekční četnost výskytu M184V nebo M184I byla vysoká (54 %) a méně častá byla selekční četnost L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %) (viz tabulka). Zahrnutí zidovudinu do režimu snížilo četnosti selekce L74V a K65R v přítomnosti abakaviru (se zidovudinem: 0/40; bez zidovudinu: 15/192, 8 %).

Léčba	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (nebo PI/ritonavir)	Celkově
Počet jednotlivců	282	1 094	909	2 285
Počet virologických selhání	43	90	158	291
Počet genotypů dostávajících léčbu	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 %)
TAM ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je fixní kombinací lamivudinu a zidovudinu.
2. Zahrnuta 3 nevrologická selhání a 4 nepotvrzená virologická selhání.
3. Počet jednotlivců s ≥ 1 mutací thymidinového analogu (TAM).

TAM mohou být selektovány, když jsou thymidinové analogy spojovány s abakavirem. V jedné metaanalýze šesti klinických studií se TAM neobjevily v režimu obsahujícím abakavir bez zidovudinu (0/127), ale objevily se v režimu obsahujícím abakavir a thymidinový analog zidovudin (22/86, 26 %).

Rezistence in vivo (léčba pacientů již léčených antiretrovirovými): Klinicky signifikantní snížení citlivosti na abakavir bylo prokázáno u klinických izolátů od pacientů s nekontrolovanou virovou replikací, kteří byli předtím léčeni jinými nukleosidovými inhibitory a jsou na ně rezistentní. Metaanalýza pěti klinických studií, kde byl abakavir přidán pro intenzivnější léčbu u 166 jednotlivců, 123 (74 %) mělo M184V/I, 50 (30 %) mělo T215Y/F, 45 (27 %) mělo M41L, 30 (18 %) mělo K70R a 25 (15 %) mělo D67N. K65R se nevyskytl a L74V a Y115F byly méně časté (≤ 3 %). Logistické regresní modelování předpovědní hodnoty pro genotyp (modifikováno pro výchozí plazmatické hladiny HIV-1 RNA [vRNA], počet buněk CD4+, počet a trvání dřívějších antiretrovirových terapií) prokázalo, že výskyt 3 nebo více mutací souvisejících s rezistencí k NRTI souvisel se snížením odpovědi ve 4. týdnu ($p = 0,015$) nebo 4 nebo více mutacemi v mediánu 24. týdne ($p \leq 0,012$). Navíc, 69. inzerční komplex nebo Q151M mutace, obvykle nalezené v kombinaci s A62V, V75I, F77L a F116Y, zapříčiňují vysoký stupeň rezistence vůči abakaviru.

Výchozí mutace reverzní transkriptázy	4. týden (n = 166)		
	n	medián změn vRNA (log ₁₀ c/ml)	procenta s < 400 kopiemi/ml vRNA
žádné	15	-0,96	40 %
samotné M184V	75	-0,74	64 %
kterákoliv mutace NRTI	82	-0,72	65 %
kterékoliv dvě mutace související s NRTI	22	-0,82	32 %
kterékoliv tři mutace související s NRTI	19	-0,30	5 %
kterékoliv čtyři nebo více mutací souvisejících s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypová rezistence a zkřížená rezistence: Podmínkou fenotypové rezistence vůči abakaviru je výskyt M184V spolu s alespoň jednou mutací selektovanou abakavirem, nebo M184V s mnohočetnými TAM. Fenotypová zkřížená rezistence vůči jiným NRTI pouze s mutací M184V nebo pouze s mutací M184I je omezená. Zidovudin, didanosin, stavudin a tenofovir si proti takovým variantám HIV-1 zachovávají své antiretrovirové účinky. Přítomnost M184V s K65R vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, tenofovirem, didanosinem a lamivudinem, a M184V s L74V vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, didanosinem a lamivudinem. Přítomnost M184V s Y115F vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem a lamivudinem. Aby bylo podávání abakaviru účelné, je vhodné se při jeho podávání řídit v současnosti doporučenými algoritmy rezistence.

Zkřížená rezistence mezi abakavirem a antiretrovirovými jiných tříd, jako např. inhibitory proteáz (PI) nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) je nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přínos podávání přípravku Ziagen je hlavně založený na výsledcích studií u pacientů doposud neléčených antiretrovirovými užívajících dávkovací režim 300 mg přípravku Ziagen dvakrát denně v kombinaci se zidovudinem a lamivudinem.

Dávkovací režim dvakrát denně (300 mg):

- *Terapie dospělých pacientů, kteří dosud nebyli léčeni*

U dospělých pacientů léčených abakavirem v kombinaci s lamivudinem a zidovudinem je podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží (< 400 kopií/ml) a odpovídajícím vzestupem počtu

lymfocytů CD4 přibližně 70 % (při analýze „intention to treat“, tj. všech randomizovaných subjektů, po 48 týdnech).

Jedna randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie na dospělých porovnávala kombinaci abakaviru, lamivudinu a zidovudinu s kombinací indinaviru, lamivudinu a zidovudinu. Z důvodu vysokého podílu pacientů předčasně ukončivších účast ve studii (do 48. týdne přestalo randomizovaně přidělenou farmakoterapii užívat 42 % pacientů) nelze určit definitivní závěr stran ekvivalence obou terapeutických režimů ke 48. týdnu. Třebaže mezi režimy obsahujícími abakavir a indinavir byl pozorován podobný protivirový efekt, pokud jde o podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží [≤ 400 kopií/ml; při analýze „intention to treat“ (ITT) (tj. analýza všech randomizovaných subjektů) 47 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 49 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze „as treated“ (AT) (tj. analýze skutečně odléčených subjektů) 86 % pacientů léčených kombinací obsahující abakaviru oproti 94 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir], výsledky favorizovaly kombinaci s indinavirem, obzvláště v subpopulaci pacientů s vysokou virovou zátěží (s výchozí hodnotou $> 100\,000$ kopií/ml; při analýze ITT 46 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 55 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze AT 84 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 93 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir).

V multicentrické dvojitě zaslepené kontrolované studii (CNA30024) s 654 HIV infikovanými pacienty doposud neléčenými antiretrovirovými byli tito randomizováni k podání buď 300 mg abakaviru dvakrát denně nebo 300 mg zidovudinu dvakrát denně obojí v kombinaci s lamivudinem 150 mg dvakrát denně a 600 mg efavirenzu jednou denně. Dvojitě zaslepená studie trvala alespoň 48 týdnů. Při analýze „intent-to-treat“ (ITT) 70 % pacientů ve skupině užívající abakavir ve srovnání s 69 % pacientů ze skupiny užívající zidovudin dosáhlo virologické odpovědi plazmatické HIV-1 RNA ≤ 50 kopií/ml v 48. týdnu (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: 0,8; 95% CI – 6,3; 7,9). Při analýze „as treated“ (AT) byl rozdíl mezi oběma větvemi studie více patrný [88 % u pacientů ve skupině užívající abakavir ve srovnání s 95 % u pacientů ve skupině užívající zidovudin (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: -6,8; 95% CI – 11,8; -1,7)]. Avšak obě analýzy byly srovnatelné se závěry noninferiority mezi oběma léčebnými větvemi studie.

ACTG5095 byla randomizována (1:1:1) dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u 1 147 HIV infikovaných dospělých pacientů dosud neléčených antivirovou léčbou srovnávající 3 režimy: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV proti ZDV/3TC/ABC. Po střední době sledování trvající 32 týdnů trojkombinační léčba třemi nukleosidy ZDV/3TC/ABC prokázala, že je virologicky slabší než zbývající 2 režimy bez ohledu na úvodní hodnoty virologické nálože ($<$ nebo $> 100\,000$ kopií/ml) s 26 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/ABC, 16 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/EFV a 13 % ve skupině se 4 přípravky klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml). Ve 48. týdnu byl poměr jednotlivců s HIV RNA < 50 kopií/ml 63 % u ZDV/3TC/ABC, 80 % u ZDV/3TC/EFV a 86 % u ZDV/3TC/ABC/EFV. Výbor monitorující bezpečnost studie ukončil léčbu ZDV/3TC/ABC v tomto období pro vyšší poměr pacientů s virologickým selháním. Zbývající skupiny pokračovaly jako zaslepené. Po 144týdenní střední době sledování bylo 25 % jednotlivců ve skupině léčené ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % ve skupině léčené ZDV/3TC/EFV považováno za virologické selhání. V udaném čase nebyl statisticky významný rozdíl v době k prvnímu virologickému selhání ($p = 0,73$, log-rank test) mezi oběma skupinami. V této studii nevedlo přidání ABC k ZDV/3TC/EFV k významnému zlepšení účinnosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml)	32 týdnů 144 týdnů	26 % -	16 % 26 %	13 % 25 %
Virologický úspěch (48 týdnů HIV RNA < 50 kopií/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Terapie dříve léčených dospělých pacientů*

U pacientů s dosavadní středně velkou expozicí antiretrovirotikům vedlo přidání abakaviru ke kombinované antiretrovirové farmakoterapii k mírnému snížení virové zátěže (po 16 týdnech průměrná změna 0,44 log₁₀ kopií/ml).

U pacientů po intenzivní předchozí terapii nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) je účinnost abakaviru velmi nízká. Stupeň přínosu abakaviru jako součásti nového kombinovaného režimu závisí na povaze a trvání předchozí terapie, která mohla selektovat varianty HIV-1 se zkříženou rezistencí vůči abakaviru.

Dávkovací režim jednou denně (600 mg):

- *Terapie dospělých dosud neléčených pacientů*

Jednodenní dávkovací režim podávaný 48 týdnů je podpořen v multicentrické dvojitě zaslepené kontrolované studii (CNA30021) s 770 HIV infikovanými dospělými doposud neléčenými antiretrovirotiky. Toto byli primárně asymptomatictí HIV infikovaní pacienti - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stupně A. Pacienti byli randomizováni k podání buď abakaviru 600 mg jednou denně nebo 300 mg dvakrát denně v kombinaci s efavirenzem a lamivudinem podávanými jednou denně. Stejný (noninferitní) klinický úspěch (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti -1,7; 95% CI -8,4; 4,9) byl pozorován u obou režimů. Z těchto výsledků může být udělán závěr s 95% spolehlivostí, že skutečný rozdíl není větší než 8,4 % ve prospěch dávkování dvakrát denně. Tento možný rozdíl je dostatečně malý, aby vedl k celkovému závěru, že abakavir v dávkovacím režimu jednou denně není horší než abakavir v dávkovacím režimu dvakrát denně.

U obou skupin, a to s dávkovacím režimem jednou denně nebo dvakrát denně, byl podobně nízký (10 % a 8 %) celkový výskyt virologického selhání (virová nálož > 50 kopií/ml). U malého vzorku pro genotypovou analýzu byl přítomen trend vyššího výskytu mutací spojených s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy u jednodenního dávkovacího režimu oproti dvoudennímu dávkovacímu režimu abakaviru. Vzhledem k limitovaným údajům odvozeným z této studie nelze dojít k jednoznačným závěrům. Dlouhodobě získané údaje s abakavirem podávaným v jednodenním dávkovacím režimu (delším než 48 týdnů) jsou v současné době limitované.

- *Terapie dříve léčených dospělých pacientů*

Ve studii CAL30001 u 182 pacientů dříve léčených a s virologickým selháním byli pacienti randomizováni podáním buď fixní kombinaci abakaviru/lamivudinu (FDC) jednou denně nebo 300 mg abakaviru dvakrát denně spolu s 300 mg lamivudinu jednou denně, v obou případech v kombinaci s tenofoviem a inhibitory proteázy (PI) nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) po dobu 48 týdnů. Předběžná data v 24. týdnu signalizují, že skupina léčená FDC neměla horší výsledky oproti skupině s abakavirem podávaným dvakrát denně, pokud šlo o supresi viru měřenou podle průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB, -1,6 versus -1,87; 95% CI -0,06; 0,37) plazmatické HIV-1 RNA. Proporce s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (56 % versus 47 %) a < 400 kopií/ml (65 % versus 63 %) byly též stejné v obou skupinách. Avšak, jelikož ve studii byli zahrnuti pouze pacienti se střední zkušeností a s nevyvážeností virové nálože spolu s přerušením léčby mezi větvemi studie, by měly být výsledky interpretovány s opatrností.

Ve studii ESS30008 bylo 260 pacientů dříve léčených s virologickou supresí v režimu obsahujícím 300 mg abakaviru a 150 mg lamivudinu, oba podávané dvakrát denně, a inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy randomizováno k pokračování v tomto režimu nebo ke změně režimu na abakavir/lamivudin FDC spolu s inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy po 48. týdnu. Výsledky signalizují, že skupina léčená FDC byla spojována se stejným výsledkem (noninferitní) ve srovnání se skupinou s abakavirem a lamivudinem, podle proporce subjektů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (90 % a 85 %, 95% CI -2,7; 13,5).

Další informace:

Bezpečnost a účinnost použití přípravku Ziagen v různých kombinovaných režimech s více léčivými přípravky (zejména v kombinaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy) ještě nejsou úplně zhodnoceny.

Abakavir proniká do mozkomíšního moku (viz bod 5.2) a bylo prokázáno, že snižuje hladiny HIV-1 RNA v mozkomíšním moku. Při podávání pacientům s komplexem demence u AIDS ale nebyly pozorovány žádné účinky na neuropsychologické činnosti.

Pediatrická populace:

Randomizované srovnání režimu zahrnujícího dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně proti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávku na základě tělesné hmotnosti podle doporučení Světové zdravotnické organizace (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 týdnech léčby zahrnující abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 příslušných pacientů randomizováno tak, aby pokračovali buď v dávkování dvakrát denně nebo byli převedeni na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu nejméně 96 týdnů. Poznámka: Údaje pro děti mladší než jeden rok nebyly z této studie dostupné. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

Virologická odpověď založená na hladině RNA HIV-1 v plazmě nižší než 80 kopií/ml ve 48. týdnu a v 96. týdnu u lamivudinu + abakaviru jednou denně vs. dvakrát denně v randomizované studii ARROW (observační analýza)

	Dvakrát denně N (%)	Jednou denně N (%)
Týden 0 (po ≥ 36 týdnech léčby)		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-4,8 % (95% CI -11,5 % až +1,9 %), p = 0,16	
48. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-1,6 % (95% CI -8,4 % až +5,2 %), p = 0,65	
96. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-2,3% (95% CI -9,3 % až +4,7 %), p = 0,52	

Bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru a lamivudinu jednou denně je non-inferioritní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného non-inferioritního kritéria 12 % pro primární výstup, tj. < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) i ve všech ostatních testovaných parametrech (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny spadaly pod tato non-inferioritní kritéria. Analýza podskupin testování heterogenity u dávkování jednou denně vs. dvakrát denně neprokázala žádný významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože při randomizaci. Závěry podpořily non-inferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

V separátní studii srovnávající nezaslepenou kombinaci NRTI (buď se zaslepeným nebo nezaslepeným nelfinavirem) u dětí měl ve 48. týdnu větší podíl pacientů léčených abakavirem a lamivudinem (71 %) nebo abakavirem a zidovudinem (60 %) HIV-1 RNA ≤ 400 kopií/ml ve srovnání s pacienty léčenými lamivudinem a zidovudinem (47 %) (p = 0,09, ITT analýza). Podobně

větší podíl dětí léčených kombinacemi obsahujícími abakavir měl ve 48. týdnu HIV-1 RNA ≤ 50 kopií/ml (53 %, 42 %, resp. 28 %, $p = 0,07$).

Ve farmakokinetické studii (PENTA 15) přešli 4 virologicky kontrolovaní pacienti mladší než 12 měsíců z abakaviru a lamivudinu v perorálním roztoku dvakrát denně na dávkování jednou denně. Tři pacienti měli ve 48. týdnu nedetekovatelnou virovou nálož a jeden měl hladinu HIV-RNA v plazmě 900 kopií/ml. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Abakavir je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného abakaviru je u dospělých kolem 83 %. Průměrná doba dosažení maximálních sérových koncentrací (t_{max}) abakaviru po perorálním podání je u lékové formy tablet kolem 1,5 hodiny a u lékové formy roztoku kolem 1 hodiny.

Při terapeutické dávce, dávka 300 mg dvakrát denně, činila v ustáleném stavu průměrná hodnota (CV) sérové koncentrace C_{max} a C_{min} abakaviru přibližně 3,0 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) a 0,01 $\mu\text{g.h/ml}$ (99 %). Průměrná hodnota (CV) AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin byla 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29 %), odpovídající denní hodnotě AUC přibližně 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. Hodnota C_{max} po aplikaci perorálního roztoku je mírně vyšší než po aplikaci tablet. Po dávce 600 mg abakaviru průměrná (CV) C_{max} abakaviru byla přibližně 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) a průměrná hodnota (CV) AUC_{∞} byla 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Potrava zpomaluje absorpci a snižuje C_{max} , avšak neovlivňuje celkové plazmatické koncentrace (AUC). Ziagen lze proto užívat jak nalačno, tak s jídlem.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem po nitrožilním podání byl kolem 0,8 l/kg, což svědčí o tom, že abakavir volně prostupuje do tělesných tkání.

Studie u pacientů infikovaných HIV prokázaly dobrý průnik abakaviru do mozkomíšního moku (MMM), s poměrem plochy pod křivkou závislosti koncentrace léčiva v MMM na čase (MMM-AUC) k plazmatické AUC mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty maximálních koncentrací po aplikaci 600 mg abakaviru dvakrát denně jsou devětkrát vyšší než IC_{50} abakaviru 0,08 $\mu\text{g/ml}$ neboli 0,26 μmol .

Studie vazby na plazmatické proteiny *in vitro* svědčí o tom, že abakavir se váže na lidské plazmatické proteiny v terapeutických koncentracích jen v malé až střední míře (~ 49 %). To naznačuje malou pravděpodobnost lékových interakcí způsobených mechanismem vytěsňování z vazby na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž v nezměněné formě se renálně vylučují méně než 2 % podané dávky. Hlavními biotransformačními cestami jsou metabolizace alkoholdehydrogenázou (za vzniku kyseliny 5'-karboxylové) a glukuronidace (za vzniku 5'-glukuronidu), kterým odpovídá přibližně 66 % podané dávky. Metabolity se vylučují močí.

Eliminace

Průměrný poločas eliminace abakaviru je přibližně 1,5 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách 300 mg abakaviru dvakrát denně nedochází k významné kumulaci léčiva. Abakavir je eliminován hepatální metabolizací a následující primárně renální exkrecí metabolitů. Močí se ve formě metabolitů a intaktního abakaviru vyloučí kolem 83 % podané dávky. Zbytek se vyloučí stolicí.

Intracelulární farmakokinetika

V jedné studii užívalo 20 HIV infikovaných pacientů 300 mg abakaviru dvakrát denně. Před 24hodinovým odběrovým obdobím však užíli pouze jednu 300mg dávku. Průměrný geometrický intracelulární terminální poločas karboviru-TP v rovnovážném stavu byl 20,6 hodin ve srovnání s geometrickým průměrným plazmatickým poločasem abakaviru 2,6 hodin v této studii. Ve zkřížené studii u 27 pacientů infikovaných HIV byly hladiny intracelulárního karboviru-TP vyšší při podávání 600 mg abakaviru jednou denně ($AUC_{24,ss}$ +32 %, $C_{max24,ss}$ +99 % a C_{trough} +18 %) ve srovnání se 300 mg podávanými dvakrát denně. Lze shrnout, že tyto údaje podporují v léčbě HIV infikovaných pacientů podávání 600 mg abakaviru jednou denně. Navíc byla účinnost a bezpečnost abakaviru podávaného jednou denně prokázána v pivotní klinické studii (CNA30021- viz klinické zkušenosti).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. Byly provedeny studie farmakokinetiky abakaviru u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) při podávání jednorázové dávky 600 mg; medián (rozpětí) hodnoty AUC bylo 24,1 (10,4 až 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Výsledky ukázaly, že AUC abakaviru byla průměrně (90% CI) zvýšená 1,89krát (1,32; 2,70) a eliminační poločas 1,58krát (1,22; 2,04). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater není možné doporučit vhodné snížení dávky pro značné rozdíly expozici abakavirem.

Abakavir se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž ve formě intaktního léčiva se močí vylučují méně než 2 % podaného množství. Farmakokinetické údaje zjištěné u pacientů s terminálním selháním ledvin jsou podobné jako u pacientů s normální renální funkcí. Renální dysfunkce proto není důvodem pro redukci dávkování. Vzhledem k omezeným zkušenostem by se však Ziagen neměl používat k terapii pacientů s terminálním selháním ledvin.

Pediatrická populace

Podle klinických studií provedených u dětí je abakavir rychle a dobře absorbován z perorálního roztoku a tablet jim podaným. Prokázalo se, že plazmatická expozice abakaviru je při podání stejné dávky totožná u obou lékových forem. Děti dostávající perorální roztok abakaviru podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují podobné plazmatické expozice jako dospělí. Děti dostávající perorální tablety podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují vyšší plazmatické expozice než děti dostávající perorální roztok, protože při podání tablet jsou podány vyšší dávky v mg/kg.

Neexistují dostatečné bezpečnostní údaje, aby bylo možné doporučit použití přípravku Ziagen u dětí mladších než tři měsíce. Dostupné částečné údaje ukazují, že dávka 2 mg/kg perorálního roztoku u novorozenců mladších než 30 dnů vede ke stejné nebo vyšší AUC ve srovnání s 8 mg/kg perorálního roztoku podanými starším dětem.

Farmakokinetické údaje byly odvozeny ze 3 farmakokinetických studií (PENTA 13, PENTA 15 a ARROW PK substudie) zahrnujících děti mladší než 12 let věku. Údaje jsou uvedeny v tabulce níže.

Souhrn $AUC_{(0-24)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) abakaviru v plazmě v rovnovážném stavu a statistické srovnání dávkování perorálního podávání jednou a dvakrát denně mezi studii

Studie	Věková skupina	Abakavir 16 mg/kg dávkování jednou denně – geometrický průměr (95% CI)	Abakavir 8 mg/kg dávkování dvakrát denně – geometrický průměr (95% CI)	Srovnání jednou denně versus dvakrát denně průměrný podíl GLS (90% CI)
ARROW PK substudie část 1	3 až 12 let (N = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 až 12 let (N = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 až 36 měsíců (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Ve studii PENTA 15 jsou střední geometrické průměry $AUC_{(0-24)}$ abakaviru v plazmě (95% CI) čtyř jedinců pod 12 měsíců věku, kteří přešli z režimu dvakrát denně na režim jednou denně (viz bod 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u dávkování jednou denně a 12,7 (6,52; 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u dávkování dvakrát denně.

Starší pacienti

Farmakokinetika abakaviru u pacientů starších než 65 let nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Abakavir nebyl mutagenní v testech na bakteriích, avšak vykázal mutagenní účinky *in vitro* v testu chromozomových aberací v lidských lymfocytech, v testu myšího lymfomu a také *in vivo* v mikronukleárním testu. Tyto nálezy souhlasí se známými účinky jiných nukleosidových analogů. Výsledky ukazují, že abakavir ve vysokých testovaných koncentracích má jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromozomů.

Studie kancerogenity s perorálně podávaným abakavirem myším a potkanům ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. Vyskytly se maligní nádory prepuciálních žláz sameček a prepuciálních žláz samiček v oblasti clitoris, u potkaních sameček ve štítné žláze a u samiček v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru (330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům). Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myši při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myši a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby. Zatímco kancerogenní potenciál u lidí není známý, tato data naznačují, že možný klinický přínos u lidí převažuje nad rizikem kancerogenity.

V předklinických toxikologických studiích bylo pozorováno, že podávání abakaviru zvyšuje u potkanů a u opic hmotnost jater. Klinický význam těchto nálezů není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných léčiv biotransformovaných v játrech.

Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání přípravku abakavir po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se sedminásobkem až dvacetičtyřnásobkem předpokládané systémové expozice u lidí. Klinická závažnost tohoto nálezu není vymezena.

V reprodukčních studiích byly pozorovány projevy embryonální a fetální toxicity u potkanů, nikoliv však u králíků. Tyto nálezy zahrnovaly pokles hmotnosti plodu, fetální edém a zvýšený výskyt malformací kostí, časná nitroděložní úmrtí a předčasné porody. Není možné dělat závěry týkající se teratogenního účinku abakaviru pro jeho embryonální a fetální toxicitu.

Ve studii fertility u potkanů abakavir neovlivnil samčí ani samičí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Krystalizující sorbitol 70% (E420)
Dihydrát sodné soli sacharinu
Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina citronová
Methylparaben (E218)
Propylparaben (E216)
Propylenglykol (E1520)
Maltodextrin
Kyselina mléčná
Triacetin
Umělé jahodové a banánové aroma
Čištěná voda
Hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření balení: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ziagen perorální roztok je dodáván v HDPE lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 240 ml perorálního roztoku.

Součástí balení je rovněž polyethylenový adaptér a perorální dávkovací stříkačka o obsahu 10 ml, která se skládá z polypropylenového těla (s vyznačenou stupnicí v ml) a polyethylenového pístu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pro přesné odměření předepsané dávky perorálního roztoku je přiložena perorální dávkovací stříkačka a adaptér z umělé hmoty. Adaptér je umístěn na hrdle lahvičky a dávkovací stříkačka se v tomto místě připojuje. Lahvička se otočí dnem vzhůru a odebere se odpovídající objem přípravku.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/112/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 8. července 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

30/06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.