Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/ziagen-300-mg-60-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J05AF06

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİAGEN 300 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablette;
Abakavir .....300 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet
Sarı, bikonveks, kapsül şekilli, bir yüzünde "GX 623" baskısı bulunan çentikli film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Abakavir, İnsan İmmün Yetmezlik Virusu (HIV) ile enfekte erişkinlerin ve çocukların antiretroviral kombinasyon tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Tedaviye, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Yetişkinler ve vücut ağırlığı en az 30 kg olan adolesanlar
Önerilen ZİAGEN dozu günde 600 mg'dır. Bu, günde 2 kez 300 mg (1 tablet) veya günde 1 kez 600 mg (2 tablet) şeklinde verilebilir.

3 aylıktan büyük ve vücut ağırlığı 30 kg'ın altında olan çocuklar
Vücut ağırlığı 14 kg ile 21 kg arasında olan çocuklar:
Önerilen ZİAGEN dozu günde 2 kez alınan 1 yarım tablet ya da günde bir kez alınan 1 tablettir.

Vücut ağırlığı 21 kg ile 30 kg arasında olan çocuklar:
Önerilen ZİAGEN dozu sabahları alınan 1 yarım tablet ve akşamları alınan 1 tam tablet ya da günde bir kez alınan 1.5 tablettir.

Vücut ağırlığı en az 30 kg olan çocuklar:
Önerilen ZİAGEN dozu yetişkin dozu olan günde 2 kez 300 mg (1 tablet) veya günde 1 kez 600 mg (2 tablet) şeklindedir.

Uygulama şekli:
Abakavir yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir. Dozun tamamının alındığından emin olmak için tabletler ezilmeden yutulmalıdır.

Abakavirin, tablet yutamayan çocuklar ve tablet kullanımı uygun olmayan hastalar için oral solüsyon formu bulunmaktadır. Tablet kullanımı uygun olmayan hastalar için tabletler ezilip yarı katı bir yiyeceğe veya sıvıya ilave edilip anında tamamının tüketilmesi de mümkündür. (bkz. Farmakokinetik özellikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ZİAGEN için doz ayarlamasına gerek yoktur (*bkz.* Farmakokinetik özellikleri).

Karaciğer yetmezliği: Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pough skoru 5-6) önerilen abakavir dozu günde 2 kez 200 mg'dır (10 ml). Doz azaltması yapılabilmesi için, bu hastaların tedavisinde abakavir oral solüsyon kullanılmalıdır. Orta dereceli ve ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, farmakokinetiği çalışılmadığından abakavir kullanımı kontrendikedir (*bkz.* Farmakokinetik özellikleri).

Pediyatrik popülasyon: ***3 aylıktan küçük çocuklar:*** Bu grupta ZİAGEN kullanımı ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır (*bkz.* Farmakokinetik Özellikleri).

Geriyatrik popülasyon: Veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Abakavir kullanımı, abakavire veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Abakavir, orta veya ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık (*bkz.* İstenmeyen etkiler):

Klinik çalışmalarda, abakavir kullanan hastaların yaklaşık %5'inde, çok seyrek vakalarda ölüm dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir.

Risk faktörleri

Çalışmalar abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görülen anlamlı artış riski ile HLA B*5701 alel gen taşıyıcılığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Prospektif CNA106030 (PREDICT-1) çalışmasında, hastaların tedaviden önce HLA B*5701 alel geni taşıyıp taşımadıkları yönünden değerlendirilmesi ve bu alel geni taşıyan hastalarda abakavir kullanımından kaçınılması, klinik olarak abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını % 7.8'den (847'de 66) % 3.4'e (803'te 27) ($p<0.0001$), aşırı duyarlılık reaksiyonu insidansını da

deri bant testi ile de doğrulandığı gibi % 2.7'den (842'de 23) % 0.0'a (802'de 0) düşürmüştür ($p<0.0001$). Bu çalışmaya göre, abakavir tedavisi sırasında, HLA B*5701 alel geni taşıyan hastaların % 48 - 61'inde aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirken taşımayanların sadece % 0 - 4'ünde gelişmiştir.

Klinisyenler, daha önce abakavire maruz kalmamış HIV ile enfekte hastaları HLA B*5701 alel geni taşıyıp taşımadıkları yönünden değerlendirmelidir. HLA B*5701 alel gen taşıyıcısı olan hastalarda abakavir kullanımı tavsiye edilmez, abakavir kullanımı sadece faydalarının risklerinden fazla olduğu istisnai durumlarda, tıbbi gözetim altında düşünülmelidir.

Şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı, abakavir tedavisi gören hastalarda verilecek klinik kararın temelini oluşturmalıdır. Şiddetli veya öldürücü reaksiyon oluşma olasılığı olduğundan HLA B*5701 alel geni yokluğunda bile, aşırı duyarlılık reaksiyonu gözardı edilemezse abakavir tedavisini kesmek ve bir daha başlamamak önemlidir.

Klinik tanım

Aşırı duyarlılık reaksiyonları, birçok organın tutulumuna işaret eden belirtilerle kendini gösterir. Hastaların çoğunda sendromun bir parçası olarak ateş ve/veya döküntü vardır.
Aşırı duyarlılığın diğer bazı belirtileri ise halsizlik, kırıklık, bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler ve dispne, boğaz ağrısı, öksürük, anormal akciğer röntgeni bulguları (başlıca, lokalize olabilen infiltrasyonlar) gibi solunum sistemi ile ilgili semptomlardır. **Aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtileri, abakavir tedavisi boyunca herhangi bir zamanda gelişebilir;** ama genellikle tedavinin ilk 6 haftasında görülür. Belirtiler, devam eden tedavi ile kötüleşir ve hayatı tehdit edici olabilir. Abakavirin bırakılmasıyla genellikle semptomlar düzelir.

Klinik tedavi

Aşırı duyarlılık belirtileri gelişen hastalar öneri için doktorları ile DERHAL İRTİBAT KURMALIDIRLAR. Aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı konursa, abakavir kullanımına DERHAL son verilmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesinden sonra ZİAGEN veya abakavir içeren başka bir tıbbi ürünün (TRIZIVIR™) yeniden kullanımı saatler içerisinde hayatı tehdit edici hipotansiyon ve ölüm gibi semptomları içeren çok daha ciddi belirtilerin gelişmesine neden olacağı için ASLA TEKRAR BAŞLANMAMALIDIR.

Tanıda geç kalmamak ve hayatı tehdit edici aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini en aza indirmek için, başka tanılar (solunum sistemi hastalıkları, grip benzeri hastalık, gastroenterit veya diğer ilaçlara karşı reaksiyonlar) olasılığı bulunsa da, aşırı duyarlılık olasılığı dışlanamıyorsa ZİAGEN kullanımı kesilmelidir. Alternatif ilaç tedavileri ile oluşan semptomların tekrarında da ZİAGEN'e veya abakavir içeren diğer ürünlere (TRIZIVIR™) tekrar başlanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık durumu hakkında hastaları bilgilendirmek için, ZİAGEN kutusu içinde bir uyarı kartı bulundurulmaktadır.

Abakavir tedavisinin kesilmesini takiben özellikle yapılması gerekenler

Abakavir tedavisi kesilmişse ve tekrar başlanması düşünülüyorsa, hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtilerini göstermediğinden emin olunarak, ilacın bırakılma sebebi değerlendirilmelidir. **Aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığı dışlanamıyorsa, ZİAGEN'e veya abakavir içeren bir başka ilaca (TRIZIVIR) tekrar başlanmamalıdır.**

Bir tek anahtar belirtinin (döküntü, ateş, keyifsizlik/halsizlik, gastrointestinal semptom veya solunumla ilgili bir semptom) ardından abakavirin kesildiği, sonra tekrar başlandığı durumlarda seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu hastalarda abakavire tekrar başlanmasına karar verilmişse, uygulama doğrudan tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Çok seyrek durumlarda önceden aşırı duyarlılık semptomları olmayan ve tedaviye yeniden başlanmış hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer abakavire yeniden başlama kararı verilmişse, bu, hasta tıbbi bakıma hızla ulaşabilecek ise uygulanmalıdır.

Bilinmeyen HLA B*5701 durumu olan ve abakaviri önceden tolere etmiş hastalarda abakavirin tekrar kullanımında, HLA B*5701 alel gen taşıyıcılığının görüntülenmesi tavsiye edilmektedir. HLA B*5701 alel için test sonucu pozitif olan hastalarda abakavire tekrar başlanması tavsiye edilmez. Abakavirin tekrar kullanımı, sadece istisnai durumlarda; potansiyel yararların risklerinden fazla olması halinde ve yakın doktor gözetimi altında düşünülmelidir.

Önemli hasta bilgisi

Reçete edenler, aşırı duyarlılık reaksiyonlarına dair aşağıda yer alan uyarılar konusunda hastaları tamamen bilgilendirmekle <u>yükümlüdür</u>:

- Hastalar abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının hayatı tehdit edici bir olay veya ölümle sonuçlanabileceği olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir. (HLA B*5701 pozitif olan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyon riski daha yüksektir)

- HLA B*5701 negatif olan hastalarda dahil olmak üzere hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı olabilecek belirtiler geliştiğinde **DERHAL doktorları ile TEMASA GEÇMELİDİR.**

- Abakavire karşı aşırı duyarlı olan hastalara, ZİAGEN veya abakavir içeren diğer ilaçları (TRIZIVIR™) asla tekrar almamaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

- Aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesi olan hastaların abakavire tekrar başlamasını önlemek için, ZİAGEN'in arta kalan tabletlerini eczaneye geri vermeleri istenmelidir.

- Herhangi bir nedenle, çoğunlukla olası bir advers etki veya hastalığa bağlı olarak abakavir kullanmayı bırakan hastalara, tekrar başlamadan önce mutlaka doktorlarıyla temas kurmaları önerilmelidir.

- Her hastaya, ZİAGEN kutusu içinde bulunan kullanma talimatını okuması gerektiği söylenmeli, kutudaki Uyarı Kartı'nı almalarının ve her zaman yanlarında bulundurmalarının önemi hatırlatılmalıdır.

Laktik asidoz: Nükleozid analoglarının kullanımında genellikle hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkili olan laktik asidoz bildirilmiştir. Erken dönem semptomları (semptomatik hiperlaktatemi) benign sindirim sistemi semptomları (bulantı, kusma ve karın ağrısı), düşkünlük, iştahsızlık, kilo kaybı, solunum sistemi semptomları (hızlı ve/veya derin solunum) ya da nörolojik semptomları (motor güçsüzlük dahil) içerir.

Laktik asidozun mortalitesi yüksektir ve pankreatit, karaciğer yetmezliği ya da renal yetmezlik ile ilişkili olabilir.

Laktik asidoz genellikle tedaviden birkaç ay sonra ortaya çıkar.

Nükleozid analogları ile tedavi semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali ya da hızlı aminotransferaz yükselmesi durumunda kesilmelidir.

Nükleozid analogları hepatomegali, hepatit ya da karaciğer hastalığı ve hepatik steatoz risk faktörleri (bazı ilaçlar ve alkol dahil) olan (özellikle şişman kadınlarda) hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Birlikte Hepatit C enfeksiyonu olanlar ve alfa interferon ve ribavirin tedavisi alanlar özel bir risk oluşturabilir.

Yüksek riskli hastalar yakından izlenmelidir.

Yağın yeniden dağılımı

Kombine antiretroviral tedavi alan hastalarda, tek başına ya da birlikte olmak üzere, santral obezite, dorsoservikal yağ miktarında artış (bufalo hörgücü), kol ve bacaklarda zayıflama, yüzde zayıflama, göğüslerin büyümesi, serum lipid ve kan glukoz düzeylerinde artış dahil vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi gözlemlenmiştir (*bkz.* İstenmeyen etkiler).

Proteaz inhibitörü (PI) ve nükleozid analoğu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) sınıfı ilaçların tümü, bir ya da birden fazla sayıda spesifik istenmeyen etkilerle (yaygın olarak, lipodistrofi olarak bilinen genel bir sendroma bağlanır) ilişkilendirilmiştir. Veriler, terapötik sınıflarına göre bu ürünler arasında risk yönünden farklar olduğuna işaret etmektedir.

Buna ilaveten, lipodistrofi sendromunun etiyolojisi çok faktörlüdür; örneğin, HIV hastalığının durumu, ileri yaş ve antiretroviral tedavinin süresi dahil hepsi önemlidir ve olasılıkla sinerjistik rol oynamaktadırlar.

Bu olayların uzun dönemdeki sonuçları halen bilinmemektedir.

Klinik muayene, yağ dağılımına ait fizik muayene bulgularının değerlendirilmesini de içermelidir. Serum lipid ve kan glukoz düzeylerinin ölçülmesi düşünülmelidir. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün rekonstitüsyon sendromu

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV'le enfekte hastalarda, antiretroviral tedaviye (ART) başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişerek, ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar ART'ye başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlemlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) pnömonisidir. Bütün enflamatuvar semptomlar gecikmeden değerlendirilmeli ve gerekli durumda tedavi başlanmalıdır.

Fırsatçı enfeksiyonlar

Abakavir veya başka bir antiretroviral tedavi uygulanan hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonları gelişmeye devam edebilir. Bu nedenle, bu hastalar HIV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde tecrübeli hekimler tarafından yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

Enfeksiyon bulaşması

Hastalara, abakavir de dahil olmak üzere, güncel antiretroviral tedavinin, HIV'in cinsel temas ya da kan yolu ile başkalarına bulaşma riskini önlediğinin kanıtlanmadığı belirtilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

Miyokard enfarktüsü
Antiretroviral kombinasyon tedavisi alan hastalarda miyokard enfarktüsü oranını araştırmak için tasarlanan prospektif, epidemiyolojik, gözlemsel bir çalışmada; son 6 ay boyunca abakavir kullanımı ile artan miyokard enfarktüsü riski arasında bir korelasyon yapılmıştır. GlaxoSmithKline firmasının desteklediği klinik çalışmaların toplu analizleri yapılmış ve abakavir kullanımıyla birlikte miyokard enfarktüsü riskinde bir artış olmadığı gözlenmiştir. Olası artışı açıklayan biyolojik bir mekanizma bulunmamaktadır. Bütünüyle gözlenen gruplardan ve kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler abakavir tedavisi ile miyokard enfarktüsü riski arasında bir ilişki kurmak için yeterli değildir.

Abakavir dahil, antiretroviral ilaçlar reçete edilirken koroner kalp hastalığı riski göz önünde bulundurulmalı ve değiştirilebilir tüm risk faktörlerini (örneğin; hipertansiyon hiperlipidemi, şeker hastalığı ve sigara içme) minimize etmek için önlem alınmalıdır.

Buğday nisaştası gluten ihtiva edebilir fakat bu eser miktardadır ve çölyak hastaları için güvenli olarak kabul edilebilir. (Buğday nisastasındaki gluten Avrupa Farmakope Monografında tanımlanan total protein testi ile sınırlandırılmıştır).

Mitokondrial disfonksiyon
Nükleozid ve nükleotid analoglarının *in vitro* ve *in vivo* koşullarda değişik derecelerde mitokondrial hasara yol açtığı gösterilmiştir. HIV-negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalmaları halinde mitokondrial disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bildirilen temel advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni),

metabolik bozukluklar (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) olmuştur. Bu olaylar sıklıkla geçicidir. Bazı geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülziyon, anormal davranış) bildirilmiştir. Nörolojik bozuklukların geçici ya da kalıcı olduğuna ilişkin bugün için bilgi yoktur. HIV-negatif çocuklar dahil olmak üzere *in utero* nükleozid ve nükleotid analoglara maruz kalan her çocuk klinik ve laboratuvar incelemeleri ile izlenmelidir ve olası mitokondrial disfonksiyon belirti ve semptomları açısından değerlendirilmelidir. Bu bulgular vertikal HIV geçişinin önlenmesi için gebe kadınlarda antiretroviral tedaviye ilişkin güncel ulusal önerileri etkilemez.

Pankreatit
Pankreatit bildirilmiştir fakat abakavir tedavisi ile nedensel ilişkisi kesinleşmemiştir.

Üçlü nükleozid tedavisi:
Viral yükü fazla olan hastalarda (>100,000 kopya/ml) abakavir, lamivudin ve zidovudin üçlü kombinasyonunun seçiminde dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.1).
Virolojik başarısızlık oranının yüksek olduğuna ve abakavirin, tenofovir disoproksil fumarat ve lamivudin ile kombine kullanımında günde bir kullanım rejiminde erken evrede direnç gelişimine ilişkin bildirimler mevcuttur.

Karaciğer hastalığı
ZİAGEN'in güvenilirlik ve etkinliği belirgin karaciğer hastalığı olan hastalarda saptanmamıştır. ZİAGEN şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere önceden karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda antiretroviral kombinasyon tedavisinde karaciğer işlevlerinde anormallik görülme sıklığı artmıştır ve bu hastalar standart bakım uyarınca izlenmelidir. Karaciğer hastalığının kötüleşmesine ilişkin kanıt saptandığında tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.
Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Bununla birlikte, bu hasta populasyonunda ilaç maruziyetinin önemli farklılıklar göstermesi nedeniyle doz azaltılması konusunda kesin bir öneri geliştirilmesi mümkün değildir (bkz. bölüm 5.2). Hepatik bozukluğu olan hastalarda abakavirin klinik güvenilirlik verisi sınırlıdır. Bazı hastalarda maruziyette (EAA) artış potansiyeli yakın izlem gerektirir. Orta derecede ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda veri bulunmamaktadır.

Kronik hepatit B ya da C
Antiretroviral kombinasyon tedavisi uygulanan kronik hepatit B ya da C hastalarında şiddetli ve fatal potansiyeli olan hepatik advers reaksiyon riski artmıştır. Hepatit B ya da C antiviral tedavisi için ilgili ürünlerin ürün bilgisine bakınız.
Abakavir ve ribavirin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Renal hastalık
ZİAGEN son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Osteonekroz
Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosüpresyon, yüksek beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) gören hastalarda olmak üzere

osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı/acısı, eklem sertliği ya da hareket güçlüğü geliştiğinde hekime başvurmaları önerilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Abakavirin *in vitro* çalışma sonuçları ve abakavirin bilinen majör metabolizması temel alındığında, abakavirin diğer ilaçlarla etkileşme ihtimali çok azdır. Abakavir, sitokrom P450 3A4 enzimi aracılı metabolizmayı inhibe etme potansiyeli taşımaz. Ayrıca CYP3A4, CYP2C9 ya da CYP2D6 enzimleriyle metabolize olan ilaçlarla etkileşmediği *in vitro* olarak gösterilmiştir. Karaciğer metabolizmasının indüksiyonu klinik çalışmalar sırasında gözlenmemiştir. Bu nedenle, başlıca P450 enzimleriyle metabolize olan antiretroviral proteaz inhibitörleri veya diğer ilaçlarla etkileşme olasılığı düşüktür. Klinik çalışmalarda abakavir, zidovudin ve lamivudin arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim olmadığı gösterilmiştir.

Rifampisin, fenobarbital ve fenitoin gibi güçlü enzim indükleyici ilaçlar UDP-glukuronil transferazları etkileyerek abakavir plazma konsantrasyonunu hafif derecede düşürebilir.

Etanol: Abakavirin metabolizması, etanol ile birlikte alındığında, EAA'da yaklaşık %41'lik bir artış olacak şekilde değişiklik göstermektedir. Abakavirin güvenilirlik profiline bakıldığında, bu bulgular, klinik olarak anlamlı değildir. Abakavir, etanol metabolizmasını etkilemez.

Metadon: Yapılan farmakokinetik bir çalışmada ZİAGEN metadon ile birlikte günde 2 kez 600 mg verildiğinde; abakavirin C_{maks} değerinde %35'lik bir azalma ve t_{maks}'a ulaşmada 1 saatlik gecikme gösterilmiştir, fakat EAA değişmemiştir. Abakavirin farmakokinetiğindeki bu değişikliklerin klinik önem taşımadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada abakavir ortalama metadon sistemik klerensini %22 oranında artırmıştır. Bu değişikliğin hastaların çoğunda kliniğe yansıdığı düşünülmese de bazen metadonun yeniden titrasyonu gerekebilir.

Retinoidler: İsotretinoin gibi retinoid bileşikleri alkol dehidrojenaz yolu ile elimine edilirler. Abakavir ile etkileşim olasıdır; ama böyle bir çalışma yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik Kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İntrauterin ya da peripartum dönemde NRTI'lara maruz kalan yenidoğan ve bebeklerde serum laktat düzeylerinde, mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olabilecek hafif, geçici yükselmeler bildirilmiştir. Serum laktat düzeyinde geçici yükselmelerin klinik önemi bilinmemektedir. Çok seyrek olarak büyüme geriliği, nöbetler ve diğer nörolojik hastalıklar bildirilmiştir. Bununla beraber, bu olaylarla intrauterin veya peripartum NRTI'ya maruz kalma arasında bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu bulgular, gebe kadınlarda HIV'in dikey bulaşmasını önlemek için antiretroviral tedavi kullanımına dair güncel tavsiyeleri etkilemez.

Gebelik dönemi
ZİAGEN'in hamilelikte kullanımı önerilmemektedir. Abakavirin insan gebeliğinde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Abakavirin hayvanlarda yapılan reprodüksiyon çalışmalarında bulgularla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (*bkz.* Klinik Öncesi Güvenilirlik Verileri). ZİAGENin gebelikte kullanımı ancak anneye olan yararı fetusa olan potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:
Abakavir ve metabolitleri emzirme döneminde sıçanlarda süte geçer. Henüz doğrulanmamış olmasına karşın abakavir ve metabolitlerinin, anne sütüne geçmesi beklenebilir. Abakavirin üç aydan küçük bebeklerdeki güvenilirliğine ilişkin veri bulunmamaktadır. Bazı uzmanlar, HIV enfeksiyonu olan kadınların enfeksiyonu bulaştırmamak için hiçbir koşulda emzirmemesini önermektedir. Bu nedenle abakavir tedavisi sırasında annelere bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği /Fertilite
(*bkz.* Klinik öncesi güvenilirlik verileri)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Abakavirin araç veya makine kullanma yetisini etkilediğine dair herhangi bir veri yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşırı Duyarlılık (*bkz.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler)

HLA B*5701 alel geninin görüntülenmesinden önce yürütülen klinik çalışmalarda, abakavir kullanan hastaların yaklaşık %5'inde, çok seyrek vakalarda ölüm de dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir. Bu reaksiyon, birden fazla organ/sistem tutulmasına işaret eden belirtilerle kendini gösterir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastaların çoğunda sendromun bir parçası olarak ateş ve/veya döküntü (genellikle makülopapüler veya ürtikeriyal) olabilir; bununla birlikte reaksiyonlar döküntü veya ateş olmadan da oluşabilir.

Belirtiler abakavir ile tedavi süresinde herhangi bir zamanda oluşabilir ama genellikle ZİAGEN tedavisinin başlamasını takip eden altı hafta içinde (ortalama başlama süresi 11 gün) görülür.

Bu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri aşağıda liste halinde verilmiştir. En az **hastaların %10'unda görülen** aşırı duyarlılık reaksiyonları koyu renkte yazılmıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:	**Döküntü** (genellikle makülopapüler veya ürtikeriyal)
Gastrointestinal hastalıkları:	**Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı,** ağızda ülserasyonlar
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları :	**Dispne, öksürük**, boğaz ağrısı, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, solunum yetersizliği

Diğer:	**Ateş, yorgunluk, kırıklık**, ödem, lenfadenopati, hipotansiyon, konjunktivit, anafilaksi
Sinir sitemi hastalıkları:	**Baş ağrısı,** parestezi
Kan ve lenf sistemi hastalıkları:	Lenfopeni
Hepato-bilier hastalıkları:	**Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme**, karaciğer yetmezliği
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:	**Miyalji**, seyrek olarak miyoliz, artralji, yükselmiş kreatin fosfokinaz
Böbrek ve idrar hastalıkları:	Kreatinin yükselmesi, böbrek yetmezliği

Başlangıçta, aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren bazı hastaların solunum sistemi hastalığı (pnömoni, bronşit, farenjit), grip benzeri hastalık, gastroenterit olabileceği veya diğer tıbbi tedavilere reaksiyon gösterdiği düşünülmüştür. Bu nedenlerle aşırı duyarlılık tanısındaki gecikme, abakavire devam edilmesi veya tekrar başlanması sonucunu doğurmuş, bu durum çok daha ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonuna veya ölüme neden olmuştur. Bundan dolayı, bu hastalıkların belirtilerini gösteren hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı açısından dikkatle ele alınmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığı dışlanamıyorsa, ZİAGEN veya abakavir içeren herhangi bir ilaca (TRIZIVIR) tekrar başlanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı belirtiler devam eden tedaviyle beraber kötüleşebilir ve genellikle abakavirin bırakılmasıyla düzelir.

Abakavire tekrar başlanmasının ardından, aşırı duyarlılık reaksiyonu birkaç saat gibi kısa bir süre içinde belirtileri ile geri dönmektedir. **Tekrarlayan aşırı duyarlılık reaksiyonu, ilk seferden daha ağır seyredebilir, hayatı tehdit edici hipotansiyon ve ölüme neden olabilir.** HLA B*5701 durumuna bakmaksızın b**u aşırı duyarlılık reaksiyonunun geliştiği hastalar abakaviri kesmeli ve ZİAGEN veya abakavir içeren herhangi bir ilacı (TRIZIVIR) asla tekrar denememelidir.**

Bir tek anahtar belirti (döküntü, ateş, kırıklık/yorgunluk, gastrointestinal veya solunumla ilgili bir semptom) nedeni ile abakavir kesildikten sonra, ilaca tekrar başlanmasını takiben seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Daha önce aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir belirtisini göstermeyen, tedaviye yeniden başlanan hastalarda, çok seyrek aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Bildirilen diğer advers etkilerin pek çoğunun abakavire mi, HIV hastalığının tedavisinde kullanılan pek çok ilaca mı, yoksa hastalığın kendisine mi bağlı olduğu belirsizdir.

Aşağıda sıralanan advers etkilerin çoğu (bulantı, kusma, diyare, ateş, yorgunluk, döküntü) abakavire aşırı duyarlılığın bir parçası şeklinde sık olarak ortaya çıkar. Bu nedenle bu semptomlardan herhangi birinin bulunduğu hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonu varlığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Eğer abakavir, hastanın bu semptomlardan herhangi birini göstermesi nedeniyle bırakılmışsa, tekrar abakavire başlama kararı sadece doğrudan tıbbi gözetim altında yapılmalıdır (*bkz.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler-"Abakavir tedavisinin kesilmesini takiben özellikle yapılması gerekenler").

Aşağıda belirtilen yan etkilerin çoğunluğu tedaviyi sınırlayıcı nitelikte değildir: Bunların sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır: Çok yaygın (1/10'dan çok), yaygın (1/100'den çok, 1/10'dan az), yaygın olmayan (1/1000'den çok, 1/100'den az), seyrek (1/10000'den çok, 1/1000'den az), çok seyrek (1/10000'den az), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor).

Klinik Çalışma Verileri

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştahsızlık

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı, kusma, ishal

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Ateş, letarji, halsizlik

Kontrollü klinik çalışmalarda, abakavir tedavisi ile ilgili laboratuvar anormallikleri sık değildir; bunların insidansı abakavir tedavisindeki hastalar ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemektedir.

Pazarlama Sonrası Veriler

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hiperlaktatemi
Seyrek: Laktik asidoz (*bkz.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler)

Vücut yağının yeniden dağılımı/ birikimi (*bkz.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler), insidansı özel antiretroviral ilaç kombinasyonları dahil birçok faktöre bağlıdır.

Gastrointestinal hastalıkları
Seyrek: Pankreatit bildirilmiştir; fakat abakavir ile arasındaki neden-sonuç ilişkisi belli değildir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Sık: Döküntü (sistemik semptomlar olmaksızın)
Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bulgu ve belirtiler

Abakavirin tek doz halinde 1200 mg'a ve günlük toplam 1800 mg'a kadar olan dozları klinik çalışmalarda hastalara uygulanmıştır. Beklenmedik bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Daha yüksek dozların etkileri bilinmemektedir.

Tedavi
Eğer doz aşımı olursa, hasta toksisite bulguları açısından izlenmeli (*bkz.* İstenmeyen Etkiler) ve standart destek tedavi gerektiği şekilde uygulanmalıdır. Abakavirin periton diyalizi veya hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
ATC kodu: J05A F06

Etki mekanizması
Abakavir, revers transkriptaz inhibitörü bir nükleozid analoğudur. Abakavir, HIV-1'in zidovudin, lamivudin, zalsitabin, didanozin ya da nevirapine dirençli klinik izolatları da dahil olmak üzere HIV-1 ve HIV-2'ye karşı etkili seçici bir antiviraldir. Abakavir hücre içinde, aktif molekül olan karbovir 5'-trifosfata (TP) metabolize olur. *In vitro* çalışmalar, HIV ile ilgili etki mekanizmasının, zincir sonlanması ve viral replikasyon döngüsünün kesintiye uğraması ile sonuçlanan HIV revers transkriptaz enziminin inhibisyonu olduğunu göstermiştir. Abakavir, nevirapin ve zidovudin ile kombinasyonunda *in vitro* olarak sinerjistik etki gösterir. Didanozin, zalsitabin, lamivudin ve stavudin ile kombinasyonunda aditif etkili olduğu gösterilmiştir.

İn vitro rezistans
In vitro olarak abakavire dirençli HIV-1 izolatları seçilmiştir, bunlar revers transkriptaz enziminin (RT) kodon bölgesindeki (M184V, K65R, L74V ve Y115F kodonları) spesifik genotip değişiklikleriyle ilişkilidir. Abakavire viral direnç, *in vitro* ve *in vivo* olarak, klinik olarak anlamlı bir düzeyde olabilmesi için vahşi virüs tipinde, EIC_{50}'de sekiz katlık bir artışa varan çoklu mutasyonları gerektirdiğinden, göreceli olarak yavaş gelişir.

İn vivo rezistans (Tedavi görmemiş hastalar)
Pilot klinik çalışmalarda abakavir içeren rejim ile virolojik başarısızlık saptanan hastalardan elde edilen izolatlar ya başlangıca göre NRTI ile ilişkili değişiklik göstermemiştir (%45) ya da

yalnızca M184V ya da M184I seçilmiştir (%45). M184V ya da M184I için toplam seçim sıklığı yüksek bulunmuştur (%54), daha az yaygın olarak L74V (%5), K65R (%1) ve Y115F (%1) seçimleri saptanmıştır. Rejime zidovudin eklenmesi abakavir varlığında L74V ve K65R seçim sıklığını azaltmıştır (zidovudin ile: 0/40, zidovudinsiz: 15/192, %8).

Tedavi	**Abakavir + Combivir[1]**	**Abakavir + lamivudin + NNRTI**	**Abakavir + lamivudin + PI (ya da PI/ritonavir)**	**Toplam**
Hasta sayısı	282	1094	909	2285
Virolojik başarısızlık sayısı	43	90	158	306
Tedavideki Genotip sayısı	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)

1.Combivir, lamivudin ve zidovudin içeren sabit doz kombinasyonudur
2.Üç nonvirolojik başarısızlık ve dört doğrulanmamış virolojik başarısızlık içerir.
3. Timidin Analog Mutasyonu (TAM) ≥1 olan hasta sayısı.

Timidin analogları abakavir ile kullanıldığında TAM seçilebilir. Altı klinik çalışmanın meta analizinde zidovudinsiz abakavir içeren rejimlerde TAM seçilmezken (0/127), abakavir ve timidin analogu zidovudin içeren rejimlerde seçilmiştir (22/86, %26).

İn vivo rezistans (Tedavi görmüş hastalar)
Diğer nükleozid inhibitörleri ile tedavi görüp bunlara direnç kazanmış olan ve viral replikasyonun kontrol edilemeyen hastalardan elde edilen klinik izolatlarda abakavire duyarlılığın klinik olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Tedavinin Yoğunlaştırmak amacıyla tedaviye abakavirin eklendiği beş klinik çalışmayı içeren bir meta analizde 166 hastadan 123'ünde (%74) M184V/I, 50'sinde (%30) T215Y/F, 45'inde (%27) M41L, 30'unda (%18) K70R ve 25'inde (%15) D67N saptanmıştır. K65R yoktu ve L74V ve Y115F yaygın değildi (≤%3). Genotip (başlangıç plazma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ hücre sayısı ve önceki antiretroviral tedavi süresine göre ayarlanmış) için öngördürücü değer lojistik regresyon modeli , ≥ 3 NRTI rezistans ile ilişkili mutasyonlar varlığının 4.haftada yanıt azalması (p=0.015) ya da 24.haftada ≥ 4 mutasyon (p≤0.012) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, 69 insersiyon kompleksi ya da Q151M mutasyonu genellikle A62V, V75I, F77L ve F116Y ile birliktedir ve abakavire karşı yüksek düzeyde rezistansa neden olur.

Başlangıçta Revers Transkriptaz Mutasyonu	hafta 4 (n = 166)		
	n	Medyan Değişim vRNA (log_{10} c/ml)	<400 kopya/ml vRNA olan hasta oranı
Yok	15	-0.96	%40
M184V	75	-0.74	%64
Herhangi bir NRTI mutasyonu	82	-0.72	%65
iki NRTI-ilişkili mutasyon	22	-0.82	%32
üç NRTI-ilişkili mutasyon	19	-0.30	%5
≥4 NRTI-ilişkili mutasyon	28	-0.07	%11

Fenotipik rezistans ve çapraz rezistans
Abakavire karşı fenotipik rezistans için diğer bir abakavir mutasyonu ile M184V ya da M184V ve TAM gerektirir. Tek başına M184V ya da M184I mutasyonu ile diğer NRTI için fenotipik çapraz rezistans sınırlıdır. Zidovudin, didanozin, stavudin ve tenofovir HIV-1 varyantlarına karşı antiretroviral aktivitesini korur. K65R ile M184V varlığı abakavir, tenofovir, didanozin ve lamivudin arasında; M184V ve L74V varlığı abakavir, didanozin ve lamivudin arasında çapraz dirence neden olmaktadır. M184V ve Y115F varlığı abakavir ve lamivudin arasında çapraz dirence neden olmaktadır. Abakavir önerilen güncel rezistans algoritması ile uygun biçimde kullanılabilir.
Abakavir ile diğer antiretroviral ilaç sınıfları arasında çapraz rezistans (örn. PI ya da NNRTI) olası değildir.

Abakavir beyin-omurilik sıvısına (BOS) geçer (*bkz.* Farmakokinetik Özellikleri); ve BOS'da HIV-1 RNA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Diğer antiretrovirallerle birlikte verildiğinde, HIV'le ilişkili nörolojik komplikasyonların önlenmesinde bir rol oynayabilir ve bu korunaklı bölgede direnç gelişimini geciktirebilir.

Günde 2 kez 300 mg ZİAGEN alan 20 HIV ile enfekte hasta üzerinde yapılan çalışmada 24 saat örnekleme periyodundan önce sadece 300 mg'lik bir doz alınmıştır, geometrik ortalama terminal karbovir–TP intraselüler yarılanma ömrü geometrik ortalaması 20.6 saattir, buna karşılık abakavir plazma yarılanma ömrü geometrik ortalaması 2.6 saattir. Bir çapraz grup çalışmasında HIV ile enfekte 27 hastada günde bir kez uygulanan 600 mg abakavir ile günde iki kez uygulanan 300 mg abakavirin kararlı durum farmakokinetiği özellikleri karşılaştırılmıştır. Periferik kandaki mononükleer hücrelerin intraselüler karbovir trifosfat maruziyeti kıyaslanmış ve günde bir kez uygulanan 600 mg abakavirin $EAA_{24,ss}$ (% 32 yüksek) ve C_{maks}, (% 99 yüksek) ve çukur (% 18 yüksek)değerlerinin günde iki kez uygulanan 300 mg abakavire kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu veri HIV ile enfekte hastaların tedavisinde günde 1 kez 600 mg abakavir kullanımını desteklemektedir. Buna ek olarak günde 1 kez verilen abakavirin etkinliği ve güvenilirliği pivotal bir klinik çalışmada gösterilmiştir (CAN30021-*bkz.* Klinik çalışmalar).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Abakavir, oral uygulamayı takiben hızla ve iyi emilir. Erişkinlerde mutlak biyoyararlanımı %83 civarındadır. Oral uygulamayı takiben, maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşmak için ortalama süre (t_{maks}), tablet formunda yaklaşık 1.5 saattir.

Tablet ile solüsyon arasında EAA değeri bakımından farklılık gözlenmemiştir. Günde iki kez 300 mg dozda uygulanan abakavir tabletin ortalama kararlı durum C_{maks}'ı yaklaşık 3.00 mikrogram/ml ve 12 saatlik doz aralığında ortalama EAA değeri yaklaşık 6.02 mikrogram.saat/ml'dir (günlük EAA değeri yaklaşık 12.0 mikrogram.saat/ml). Oral solüsyonun C_{maks} değeri tabletinkinden hafifçe daha yüksektir. 600 mg abakavir tablet dozundan sonra ortalama abakavir C_{maks} değeri yaklaşık 4.26 mikrogram/ml ve ortalama EAA 11.95 mikrogram.saat/ml'dir.

Yemekle birlikte alınımı, emilimini geciktirir ve C_{maks}'ı azaltır; fakat toplam plazma konsantrasyonlarını (EAA) etkilemez. Bu nedenle abakavir yemekle birlikte veya aç karnına alınabilir.
Ezilen tabletlerin az miktar yarı katı yiyecekle veya sıvı ile alınmasının farmakokinetik kalite üzerinde etkisi olması beklenmez, dolayısıyla klinik etkiyi değiştirmesi beklenmez. Bu sonuca aktif maddenin fizikokimyasal va farmakokinetik karakteristiğine ve hastanın tabletin tamamını ezerek ve bekletmeden aldığını varsayarak abakavirin sudaki çözünürlüğüne dayanılarak varılmıştır.

Dağılım:
İ.V. uygulamayı takiben, abakavirin serbest olarak vücut dokularına geçtiğini gösterir şekilde, görünür dağılım hacmi yaklaşık 0.8 l/kg'dır.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalar abakavirin, %30 ile %44 arasında değişen BOS/plazma EAA oranıyla serebrospinal sıvıya (BOS) iyi penetre olduğunu göstermiştir. Faz I farmakokinetik bir çalışmada, günde iki kez 300 mg abakavir uygulanmasını takiben, abakavirin BOS'a penetrasyonu incelenmiştir. Dozdan 1.5 saat sonra BOS'da ulaşılan ortalama konsantrasyon 0.14 mikrogram/ml'dir. Günde iki kez 600 mg uygulanarak yapılan başka bir farmakokinetik çalışmada abakavirin BOS'taki konsantrasyonu, zaman içinde artarak uygulamadan 0.5-1 saat sonra yaklaşık 0.13 mikrogram/ml'den, 3-4 saat sonra yaklaşık 0.74 mikrogram/ml'ye yükselmiştir. Doruk konsantrasyonlarına 4 saatte erişilememiş de olsa, gözlenen değerler, 0.08 mikrogram/ml veya abakavire ait 0.26 mikromol düzeyindeki IEC_{50}'den 9 kat daha yüksekti.

In vitro plazma protein bağlanma çalışmaları, abakavirin terapötik dozlarda insan plazma proteinlerine yalnızca düşük ile orta derecede (yaklaşık %49 oranında) bağlandığını gösterir. Bu durum, plazma protein bağlama yerinden ayrılma nedeniyle olan ilaç etkileşimleri olasılığının düşük olduğunu işaret eder.

Biyotransformasyon:
Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur; uygulanan dozun %2'sinden azı değişmemiş halde böbrekten atılır. İnsanda temel metabolizma yolları alkol dehidrogenaz ve uygulanan dozun yaklaşık % 66'sını oluşturan 5'-karboksilik asidi ve 5'-glukuronidi meydana getiren glukuronidasyondur. Bu metabolitler idrarla atılır.

Eliminasyon:
Abakavirin ortalama yarılanma ömrü 1.5 saattir. Günde iki kez 300 mg dozunda oral yolla uygulanan abakavirin çoklu dozlarından sonra anlamlı bir ilaç birikimi olmamıştır. Abakavirin atılımı, oluşan metabolitlerin esas olarak idrarla atıldığı karaciğer metabolizması ile gerçekleşir. Uygulanan abakavir dozunun yaklaşık %83'ü idrarda metabolitler ile değişmemiş abakavir şeklindedir; gerisi feçesle atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Çocuklar:
Abakavir oral solüsyon şeklinde çocuklara verildiğinde hızla ve iyi emilir. Plazma konsantrasyonlarının hafifçe yüksek olmasıyla birlikte, çocuklardaki genel farmakokinetik parametreler erişkinlerdekine benzerdir. (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli). Çocuklarda yürütülen farmakokinetik çalışmalar günde tek doz ile aynı günlük toplam dozun günde bir kez verilmesi ile eşdeğer EAA_{0-24} değerine ulaşıldığını göstermiştir. Bu, hafifçe daha yüksek ortalama plazma konsantrasyonlarını sağlayarak, erişkinde uygulanan günde iki kez 300 mg'a eşdeğer terapötik konsantrasyona büyük miktarda ulaşabilmesini garanti edecektir.

3 aylıktan küçük bebeklerde abakaviri önermek için yeterli bilgi yoktur. Mevcut sınırlı bilgiler 2mg/kg dozun 30 günlükten küçük yenidoğanlarda, daha büyük çocuklara uygulanan 8 mg/kg dozla karşılaştırıldığında, benzer veya daha büyük EAA değerleri sağladığını göstermiştir.

Yaşlılar :
65 yaşın üstündeki hastalarda abakavirin farmakokinetiği incelenmemiştir. Yaşlı hastaların tedavisi sırasında karaciğer, böbrek ve kalp işlevlerinde azalmanın, eşzamanlı başka hastalık ve ilaç tedavilerinin daha sık olacağı dikkate alınmalıdır.

Böbrek bozukluğu olanlar:
Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur, uygulanan dozun yaklaşık %2'si değişmemiş halde idrarla atılır. Abakavirin son evre böbrek hastalığı olan hastalardaki farmakokinetiği böbrek işlevleri normal olan hastalardakine benzerdir. Bundan dolayı, böbrek bozukluğunda doz azaltılmasına gerek duyulmamaktadır.

Karaciğer bozukluğu olanlar:
Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur. Abakavirin farmakokinetiği hafif karaciğer bozukluğu olan (Child-Pough skoru 5-6) hastalarda çalışılmıştır. Sonuçlar, abakavir EAA değerinde ortalama 1.89 misli bir artış ve abakavir yarılanma ömründe 1.58 misli artış olduğunu göstermiştir. Metabolitlerin EAA değerleri karaciğer hastalığında değişmemiştir. Bununla beraber, bunların oluşum ve eliminasyon hızları azalmıştır.

Hafif karaciğer bozukluğu olanlar, karaciğer hastalığı olmayanların terapötik aralığı içinde ilaç düzeylerine maruz kalmaları için günde 2 kez 200 mg abakavir almalıdır. Orta ve ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda farmakokinetiği çalışılmamıştır; bu nedenle, abakavir bu hastalarda kontrendikedir.

Klinik Çalışmalar

Klinik çalışmalarda, abakavirin zidovudin ve lamivudin ile kombine edilerek uygulanması yetişkinlerde ve çocuklarda CD4 hücrelerinin sayısındaki artma ile birlikte viral yükteki belirgin ve sürekli azalma ile ilişkilidir.

48 haftalık çift kör bir klinik çalışmada yapılan birincil etkinlik analizleri için daha önce hiç tedavi almamış olan hastaların tedavisinde, abakavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonunun, indinavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonu ile eşdeğer antiviral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Başlangıç plazma HIV-1 seviyeleri 100.000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastalarda yapılan sekonder analizlerde, indinovir içeren kombinasyonu alan hastalarda daha kuvvetli yanıt elde edilmiştir. Başlangıç plazma HIV-1 RNA seviyeleri 100.000 kopya/ml'nin altında olan hastalar, her iki tedaviye de eşdeğer yanıt vermiştir.

Abakavir ve lamivudinin günde tek doz uygulanması çalışması çok merkezli çift kör, kontrollü olarak (CNA30021), HIV ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş 770 yetişkin üzerinde yapılmıştır. Günde 1 kez 600 mg abakavir veya 2 kez 300 mg abakavir alacak şekilde randomize edilmişlerdir, her ikisi de günde 1 kez 300 mg lamivudin ve günde 1 kez 600 mg efavirenz ile kombine edilmiştir. Başlangıçta, hastalar plazma HIV-1 RNA seviyeleri 100.000 kopya/ml'den az veya eşit ve 100.000 kopya/ml'den fazla olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Çift kör çalışmanın süresi en az 48 haftadır. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

48. Haftada ITT (Intend to treat)-Tedavi Alan Populasyonda Plazmadaki HIV-1 RNA Düzeyi 50 kopya/ml'e Göre Virolojik Yanıt

Populasyonlar	ABC bir kez/günde +3TC + EFV (N=384)	ABC iki kez/günde +3TC + EFV (N=386)
Başlangıç RNA'sına göre alt grup		
100.000 kopya/ml'den az veya eşit	141/217 (% 65)	145/217 (% 67)
100.000 kopya/ml'den büyük	112/167 (% 67)	116/169 (% 69)
Toplam populasyon	253/384 (% 66)	261/386 (% 68)

Toplam ve başlangıç viral yük alt grupları yönünden günde 1 kez abakavir alan grubun 2 kez abakavir alan gruba göre düşük olmadığı gösterilmiştir. Her iki tedavi grubunda da istenmeyen etkiler insidansı benzerdir.

Virolojik yanıtsızlık olan bütün hastalar için (HIV RNA'nın 50 kopya/ml'den büyük olduğu doğrulananlar) genotipik analizler yapılmıştır. Günde 1 kez ve 2 kez uygulama yapılan her iki tedavi grubu için de virolojik yanıtsızlık insidansı düşüktür (sırasıyla % 10 ve % 8). Buna ek olarak genotipleme plazma HIV-1 RNA seviyeleri 500 kopya/ml'den büyük olanlarla sınırlandırılmıştır. Bu faktörler örnekleme grubunun küçük olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle iki tedavi grubu arasında acil mutasyonların tedavisinde farklılıklarla ilgili kesin bir karara varılamamıştır. Revers transkriptaz amino asit rezidü 184, NRTI'lara rezistansla-ilişkili mutasyonlar için en sık pozisyondur (M184V veya M184I). İkinci en sık mutasyon L74V'dir. Y115F ve K65R mutasyonları çok sık değildir.

Çocuklarda körleme yapılmamış NRTI kombinasyonlarının (körlenmiş nelfinafir ile birlikte veya değil) karşılaştırıldığı bir çalışmada lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilenlere kıyasla (% 44), abakavir ve lamivudin ile tedavi edilenler (% 73) veya abakavir ve zidovudin ile tedavi edilenlerin (%70) büyük bir bölümü 24. haftada 400 kopya/ml'den az veya eşit HIV-1 RNA'ya sahipti. Antiretroviral ilaçlara geniş ölçüde maruz kalan çocuklarda abakavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonunun ortalama fakat kalıcı etkisi gözlenmiştir.

Sınırlı veriler tedavi gören hastalarda abakavirin nükleosid revers transkriptaz inhibitörlerine ilave edilmesiyle, viral yükün azaltılmasında veya CD4 hücrelerinin sayısının artışında ilave fayda sağlandığı gösterilmiştir. Faydanın derecesi, abakavire karşı çapraz direnç için seçilebilecek olan birincil tedavinin yapısı ve süresine bağlı olacaktır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, mutajenez

Abakavir bakteriyel testlerde mutajenik değildi; fakat *in vitro* insan lenfosit kromozom aberasyon tayininde, fare lenfoma tayininde ve *in vivo* mikronükleus testinde etkinlik göstermiştir. Bu durum diğer nükleozit analoglarının bilinen etkinliği ile uyumludur. Bu sonuçlar abakavirin yüksek test konsantrasyonlarında hem *in vitro* hem de *in vivo* zayıf klastojen olduğunu göstermektedir.

Fare ve sıçanlarda oral uygulanan abakavirin karsinojenisite çalışmaları, habis ve habis olmayan tümörlerin insidansında bir artış göstermiştir. Habis tümörler her iki türde erkeklerde preputial bezlerde ve dişilerde klitoris bezlerinde ve karaciğer, mesane, lenf düğümleri ve dişi sıçanların deri altında oluşmuştur.

Bu tümörlerin çoğu, farelerde 330 mg/kg/gün ve sıçanlarda 600 mg/kg/gün olan yüksek abakavir dozunda oluşmuştur. Bu doz düzeyleri insanlarda beklenen sistemik maruziyetin 24-32 misline eşitti. Farklı olarak preputial (sünnet derisiyle ilgili) bezi tümörü 110 mg/kg'da meydana gelmiştir. Bu insandaki beklenen sistemik maruziyetin 6 misline eşdeğerdi. İnsanlarda bu bezin yapısal karşılığı yoktur. İnsanlarda karsinojenik potansiyeli bilinmediğinden, bu veriler

insanlara olan karsinojenik riskinin beklenen klinik yararları ile karşılaştırılmasını düşündürmektedir.

Üreme toksikolojisi

Hayvanlarda abakavir ve/veya ilişkili metabolitlerinin plasental transferi gösterilmiştir. Embriyo ve fetusta toksisite gelişimi kanıtları sadece maternal olarak 500 mg/kg/gün üzerindeki toksik dozlara maruz bırakılan sıçanlarda gözlenmiştir. Bu doz, insanda EAA'ya dayanan terapötik maruziyetin 32-35 misline eşdeğerdi. Bulgular fetal ödem, varyasyonlar ve malformasyonlar, rezorpsiyonlar ve fetal vücut ağırlığında azalma ve ölü doğumda artışı içermekteydi. Prenatal ve postnatal gelişimde etki yapmayan doz 160 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Bu doz insanda maruz kalınan dozun yaklaşık 10 misline eşittir. Benzer bulgular tavşanlarda gözlenmemiştir.

Bir sıçan fertilite çalışmasında 500 mg/kg abakavire kadar olan dozlar erkek veya dişi fertilitesi üzerinde bir etki yapmamıştır.

Hayvan toksisitesi ve /veya farmakolojisi

Sıçan ve fare kalplerinde 2 yıl abakavir uygulanmasını takiben hafif miyokardiyal dejenerasyon gözlenmiştir. Sistemik maruziyet, insanlarda beklenen sistemik maruziyetin 7 ila 24 misline eşdeğerdi. Bu bulgunun klinik ilişkisi saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Mikrokristal selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Koloidal susuz silika

Tablet Kaplaması
Triasetin
Metilhidroksipropilselüloz
Titanyum dioksit
Polisorbat 80
Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30° C'nin altında oda sıcaklığında saklamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polivinil klorür/Alüminyum folyo blisterde, karton kutu içinde bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

ZORUNLU GLOBAL AMBALAJ BİLEŞENLERİ

Uyarı Kartı

ÖNEMLİ UYARI KARTI
ZİAGEN™ (abakavir sülfat) tabletleri
Bu kartı her zaman yanınızda bulundurunuz

ZİAGEN ile tedavi edilen hastalarda kullanıma devam edilirse hayatı tehlikeye sokabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonu (ciddi alerjik reaksiyon) gelişebilir. ZİAGEN kullanımını bırakıp bırakmamanız konusunda tavsiye için hemen doktorunuz ile temasa geçiniz.

1) Deri döküntünüz varsa VEYA
2) Aşağıdaki gruplardan en az ikisine ait belirtilerden biri veya daha fazlasının varlığı halinde
- ateş
- nefes darlığı, boğazda ağrı veya öksürük
- bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı
- şiddetli yorgunluk veya ağrı, genel hastalık hissi

Eğer bu reaksiyon nedeniyle ZİAGEN'i kullanmayı kestiyseniz, **birkaç saat içinde** kan basıncında hayatı tehdit edici azalmaya veya ölüme neden olabileceğinden ZİAGEN'i veya abakavir içeren başka bir ilacı (TRIZIVIR) **ASLA** tekrar **ALMAYINIZ**.

KARTON PANEL

Karton panellerden biri aşağıdaki metni içermelidir:

Ekteki Uyarı Kartını ayırın, önemli güvenlik bilgileri içerir.

UYARI! Aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtilerinin varlığı halinde HEMEN doktorunuzla temasa

geçiniz.

"Burayı çekiniz" (ekteki Uyarı Kartı ile birlikte)

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı:	GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi:	Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no:	0 212 339 44 00
Fax. no:	0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

25.01.2002 - 111/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2002
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ