KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZIAGEN 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet, 300 mg abakavire eşdeğer 351 mg abakavir sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı, bikonveks, kapsül şekilli, her bir yüzünde "GX 623" baskısı bulunan çentikli film kaplı tablet.

Tablet iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Abakavir, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte erişkinlerin, adolesanların ve çocukların antiretroviral kombinasyon tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1).

ZIAGEN'in faydası başlıca kombinasyon tedavisi gören daha önce tedavi görmemiş yetişkin hastalarda günde iki kez uygulanan rejim ile yürütülen çalışmaların bulguları temelinde gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Abakavir ile tedavi başlatılmadan önce, ırksal kökene bakılmaksızın HIV enfeksiyonlu hastalarda HLA-B*5701 allelinin taşınması açısından tarama yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Abakavir, HLA-B*5701 alelini taşıdığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Yetişkinler, adolesanlar ve vücut ağırlığı en az 25 kg olan çocuklar
Önerilen ZIAGEN dozu günde 600 mg'dır. Bu, günde 2 kez 300 mg (1 tablet) veya günde 1 kez 600 mg (2 tablet) şeklinde verilebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1).

3 aylıktan büyük ve vücut ağırlığı 25 kg'ın altında olan çocuklar
Vücut ağırlığı 14 kg ile 20 kg arasında olan çocuklar:
Önerilen ZIAGEN dozu günde 300 mg'dır. Bu doz, günde 2 kez alınan 150 mg (yarım tablet) ya da günde bir kez alınan 300 mg (1 tablet) olarak verilebilir.

Vücut ağırlığı 20 kg ile 25 kg arasında olan çocuklar:
Önerilen ZIAGEN dozu günde 450 mg'dır. Bu doz, sabahları alınan 150 mg (1 yarım tablet) ve akşamları alınan 300 mg (1 tam tablet) ya da günde bir kez alınan 450 mg (1,5 tablet) şeklinde verilebilir.

Uygulama şekli:

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

Abakavirin, tablet yutamayan çocuklar (3 aylıktan büyük ve vücut ağırlığı 14 kg'ın altında) 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. Bölüm 5.2).

Günde iki kez doz uygulama rejiminden günde bir kez doz uygulama rejimine geçirilen hastalar son günde iki kez günlük dozlarından yaklaşık 12 saat sonra önerilen günde bir kez dozlarını (yukarıda tarif edildiği şekilde) almalı ve ardından yaklaşık olarak her 24 saatte bir önerilen günlük dozlarını almaya devam etmelidir (yukarıda tarif edildiği şekilde). Günde iki kez rejime geri döndürülmede hastalar son günlük dozdan yaklaşık 24 saat sonra önerilen günde iki kez dozu almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ZIAGEN için doz ayarlamasına gerek yoktur. Bununla beraber, son evre böbrek yetmezliğinde önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur. Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda (Child-pugh skoru 5-6) doz önerilerinde bulunulamaz. Orta şiddette veya şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda veriler mevcut olmadığından gerekli olmadıkça abakavir kullanımı önerilmez. ZIAGEN hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda kullanılırsa yakın takip gereklidir ve mümkünse abakavir plazma düzeylerinin takibi önerilmektedir. Abakavir, şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
3 aylıktan küçük çocuklar:
Bu grupta ZIAGEN kullanımı ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır ve spesifik bir doz önerisi için yetersizdir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üstü hastalarda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Abakavire ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.8):
Abakavir kullanan hastalarda, ateş ve/veya döküntü ve çoklu organ tutulumunu işaret eden diğer semptomlarla tanımlanan aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) riski vardır (bkz. Bölüm 4.8). Abakavir kullanımı sırasında, eğer uygun bir şekilde tedavi edilmezse bazıları yaşamı tehdit eden ve nadir olgularda fatal seyreden ADR'ler gözlenmiştir.

Abakavir ADR'leri riski HLA-B*5701 alleli pozitif hastalarda yüksektir. Bununla birlikte, bu alleli taşımayan hastalarda da daha düşük sıklıkta abakavir ADR'leri bildirilmiştir.

Bu nedenle, aşağıda belirtilenlere mutlaka uyulmalıdır:

- Tedaviye başlanmadan önce HLA-B*5701 durumu her zaman belgelenmelidir.
- ZIAGEN, HLA-B*5701 alleli pozitif olan hastalarda ya da HLA-B*5701 alleli negatif olmakla birlikte daha evvel abakavir içeren bir rejim (örneğin, TRIZIVIR ve TRIUMEQ gibi) kullanılması sırasında abakavir ADR'sinden şüphelenilen hastalarda asla başlanmamalıdır.
- HLA-B*5701 alleli bulunmasa bile, eğer bir ADR'den şüpheleniliyorsa, **ZIAGEN gecikilmeksizin kesilmelidir**. Aşırı duyarlılık başladıktan sonra ZIAGEN tedavisinin kesilmesinde gecikme yaşamı tehdit eden bir reaksiyonla sonlanabilir.
- ADR'den şüphelenilmesi nedeni ile ZIAGEN tedavisi kesildikten sonra, **ZIAGEN ya da abakavir içeren başka herhangi bir ilaç tedavisine** (örneğin, TRIZIVIR ve TRIUMEQ gibi) **asla yeniden başlanılmamalıdır**.
- Şüpheli bir abakavir ADR'sini takiben abakavir içeren ürünlerin yeniden başlatılması aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı semptomların saatler içinde hızla geri dönmesi ile sonlanabilir. Bu nüks genellikle başlangıç tablosuna göre daha ağırdır; yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve ölüm tabloya dahil olabilir.
- Şüpheli bir abakavir ADR'si durumunda hastanın abakavire yeniden başlamasını önlemek için, hastaya kalan ZIAGEN tabletlerini imha etmesi söylenmelidir.

<u>Abakavir ADR'sinin klinik tanımı:</u>
Abakavir ADR'si, klinik çalışmalar yoluyla ve pazarlama sonrası takip sırasında oldukça iyi tanımlanmıştır. **Her ne kadar bu reaksiyonlar tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilirse de**, aşırı duyarlılık reaksiyonu semptomları genellikle abakavir tedavisinin başlanmasından itibaren altı hafta içinde (başlangıçtan itibaren ortanca süre 11 gün) ortaya çıkmıştır.

Hemen hemen tüm abakavir ADR'lerinde ateş ve/veya döküntü bulunmaktadır. Solunum ve gastrointestinal semptomlar dahil, abakavir ADR'sinin bir parçası olarak gözlenen diğer belirti ve bulgular Bölüm 4.8'de ayrıntılı bir şekilde tanımlanmaktadır ("Seçili advers reaksiyonların tanımı"). Önemli olarak, bu tür semptomlar **ADR'nin solunum sistemi hastalığı (pnömoni, bronşit, farenjit) ya da gastroenterit gibi yanlış tanılar almasına** neden olabilir.

ADR'ye bağlı semptomlar tedaviye devam edilmesi ile kötüye gider ve yaşamı tehdit edebilir. Bu semptomlar sıklıkla abakavirin kesilmesi ile düzelir.

Nadiren, ADR semptomları dışındaki nedenlerle abakavir tedavisini kesmiş hastalarda abakavir tedavisinin yeniden başlatılması ile saatler içinde gelişen ve yaşamı tehdit eden reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 "Seçili advers reaksiyonların tanımları"). Bu tür hastalarda, abakavire yeniden başlanıyorsa bu mutlaka tıbbi yardıma kolaylıkla ulaşılabilecek

bir ortamda yapılmalıdır.

Kilo ve metabolik parametreler:
Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kan lipit ve glukoz düzeylerinde artış görülebilir. Bu tür değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzı ile ilişkili olabilir. Kilo artışı için bu tedaviye özel güçlü bir kanıt bulunmasa da lipit artışında bazı vakalarda tedavinin bir faktör olduğuna ilişkin kanıtlar da bulunmaktadır. Kan lipitlerinin ve glukozunun takibi mevcut HIV tedavi kılavuzları referans alınarak yapılmalıdır. Lipit bozuklukları klinik açıdan uygun olduğu şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün reaktivasyon sendromu:
Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV'le enfekte hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar KART'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 carinii* pnömonisidir (genellikle PCP olarak adlandırılır). Bütün enflamatuvar semptomlar gecikmeden değerlendirilmeli ve gerekli durumda tedavi başlanmalıdır İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün hastalıkların da (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği bildirilmiştir, ancak bu bildirilen hastalıkların başlama zamanı birbirinden farklıdır ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra da meydana gelebilir.

Fırsatçı enfeksiyonlar:
ZIAGEN 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 tutulmalıdır.

Kardiyovasküler olaylar:
Abakavir ile yapılan klinik ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen mevcut veriler tutarsız sonuçlar gösterse de, birkaç çalışma abakavir ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler olay (özellikle miyokard enfarktüsü) riskinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle ZIAGEN reçete edilirken tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örneğin; sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi) en aza indirmek için gereken yapılmalıdır.

Ayrıca, yüksek kardiyovasküler riski olan hastalar tedavi edilirken abakavir içeren rejime alternatif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

İn utero maruziyeti takip eden mitokondriyal disfonksiyon:
Nükleozit ve nükleotit analogları; en fazla stavudin, didanozin ve zidovudin ile bildirilmek üzere, değişik derecelerde mitokondrial hasara yol açabilir. HIV negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal olarak nükleozit analoglarına maruz kalmaları halinde mitokondriyal disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir ve bu durum daha çok zidovudin içeren tedavi rejimleri ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen temel advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni), metabolik bozukluklar (hiperlaktatemi, hiperlipazemi) olmuştur. Bu olaylar sıklıkla geçici olmuştur. Geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülziyon, anormal davranış) seyrek olarak bildirilmiştir. Bu gibi nörolojik bozuklukların geçici ya da kalıcı olduğuna ilişkin bugün için bilgi yoktur. *İn utero* olarak nükleozit ve nükleotit analoglara maruz kalan, bilinmeyen etiyolojiye bağlı ciddi klinik bulgular sergileyen (özellikle nörolojik bulgular) her çocuk bu bulgular açısından değerlendirilmelidir. Bu

bulgular, dikey HIV geçişinin önlenmesi için gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımına ilişkin güncel ulusal önerileri etkilemez.

Pankreatit:
Pankreatit bildirilmiştir, fakat abakavir tedavisi ile nedensel ilişkisi kesinleşmemiştir.

Üçlü nükleozit 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:
ZIAGEN'in güvenliliği ve etkililiği belirgin karaciğer hastalığı olan hastalarda saptanmamıştır. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZIAGEN önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere önceden karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavisinde karaciğer işlevlerinde anormallik görülme sıklığı artmıştır ve bu hastalar standart bakım uyarınca izlenmelidir. Bu gibi hastalarda karaciğer hastalığının kötüleşmesine ilişkin kanıt saptandığında tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kronik hepatit B ya da C virüsü ile koenfeksiyon:
Kombinasyon antiretroviral tedavisi uygulanan kronik hepatit B ya da C hastalarında şiddetli ve fatal potansiyeli olan hepatik advers reaksiyon riski artar. Hepatit B ya da C için eş zamanlı antiviral tedavisi uygulanması durumunda ilgili ürünlerin ürün bilgisine bakınız.

Renal hastalık:
ZIAGEN, son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Osteonekroz:
Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, yüksek beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) 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

Abakaviri içeren diğer tıbbi ürünlerle P450 aracılı etkileşimler için potansiyel düşüktür. *İn vitro* çalışmalar, abakavirin sitokrom P450 1A1'i (CYP1A1) inhibe etme potansiyelinin olduğunu göstermiştir. P450 abakavirin metabolizmasında önemli bir rol oynamaz ve abakavir CYP 3A4 aracılı metabolizma için sınırlı potansiyel gösterir. Abakavirin aynı zamanda *in vitro* olarak CYP2C9 veya CYP2D6 enzimlerini klinik ilgili konsantrasyonlarda inhibe etmediği gösterilmiştir. Hepatik metabolizma indüksiyonu klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Bu nedenle, antiretroviral Pİ'ler ve majör P450 enzimleri tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler açısından küçük bir potansiyel söz konusudur. Klinik çalışmalar; abakavir, zidovudin ve lamivudin arasında klinik olarak anlamlı etkileşimler olmadığını göstermiştir.

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. Bu bulgular klinik olarak anlamlı değildir. Abakavir, etanol metabolizmasını etkilemez.

Metadon:
Yapılan farmakokinetik bir çalışmada ZIAGEN 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 açıdan önem taşımadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada abakavir ortalama metadon sistemik klerensini %22 oranında artırmıştır. Bu nedenle, ilaç metabolize eden enzimlerin indüksiyonu göz ardı edilemez. Metadon ve abakavir ile tedavi edilen hastalar doz eksikliğini gösteren yoksunluk semptomları açısından takip edilmelidir çünkü bazen metadonun yeniden titrasyonu gerekebilir.

Retinoidler:
İsotretinoin gibi retinoid bileşikleri alkol dehidrojenaz yolu ile elimine edilir. Abakavir ile etkileşim olasıdır, ancak böyle bir çalışma yapılmamıştır.

Riosiguat:
İn vitro olarak, abakavir CYP1A1'i inhibe eder. Tek bir dozluk (0,5 mg) riosiguatın abakavir/dolutegravir/lamivudin (günde bir kez 600 mg/50 mg/300 mg) kombinasyonunu kullanan HIV hastalarında eş zamanlı uygulanması, sağlıklı bireylerde bildirilen geçmişe yönelik riosiguat $EAA_{(0-\infty)}$'sı ile karşılaştırıldığında, yaklaşık 3 kat daha yüksek riosiguat $EAA_{(0-\infty)}$'sına neden olmuştur. Riosiguat dozunun azaltılması gerekebilir. Doz önerileri için riosiguatın ürün bilgilerine bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlarda abakavir ile yapılmış spesifik ilaç etkileşim çalışması bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda abakavir ile yapılmış spesifik ilaç etkileşim çalışması bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara abakavir kullanımı süresince uygun bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ZIAGEN, yalnızca anneye olan faydanın, fetüse karşı olası riskten fazla olduğu durumda kullanılmalıdır.

Genel bir kural olarak, gebe kadınlarda HIV enfeksiyonu tedavisi için ve bunun sonucunda da yenidoğana dikey HIV geçiş riskini azaltmak için antiretroviral ajanların kullanılmasına karar verirken hem hayvan verileri hem de gebe kadınlardaki klinik deneyim dikkate alınmalıdır.

Hayvan çalışmaları, tavşanlarda olmasa da sıçanlarda embriyo ve fetus gelişimi toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Abakavirin hayvan modellerinde karsinojenik olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu verilerin insanlar açısından klinik ilişkisi bilinmemektedir. İnsanlarda abakavirin ve/veya ilişkili metabolitlerinin plasental transferi gösterilmiştir.

Gebe kadınlarda, ilk trimestre maruziyetinden sonra 800'ün üzerinde sonuç ve ikinci ve üçüncü trimestre maruziyetinden sonra 1000'in üzerinde sonuç abakavirin malformatif ve fetal/neonatal etkisi olmadığına işaret etmektedir. Malformatif risk bu veriler temelinde insanlarda olası değildir.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu:
Nükleozit ve nükleotit analoglarının *in vitro* ve *in vivo* koşullarda değişken derecelerde mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. *İn utero* ve/veya post natal olarak nükleozit analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu raporları alınmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi
Sıçanlarda emzirme döneminde abakavir ve metabolitleri süte geçer. Abakavir ayrıca insalarda da anne sütüne de geçer. Abakavirin üç aydan küçük bebeklerdeki güvenliliğine ilişkin veri bulunmamaktadır. HIV ile yaşayan kadınların bulaşmayı önlemek için bebeklerini emzirmemeleri gerekmektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Hayvanlarda yürütülen çalışmalar, abakavirin fertilite üzerinde bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Abakavirin araç veya makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

ZIAGEN'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Hastanın araç veya makine kullanımı değerlendirilirken ZIAGEN'in advers reaksiyon profili ve hastanın klinik durumu göz önüne alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 reaksiyonların birçoğu (bulantı, kusma, diyare, ateş, letarji (uykuya meyil), döküntü), abakavire karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda sıklıkla gelişir. Bu nedenle, bu semptomların herhangi birinin bulunduğu hastalar aşırı duyarlılık açısından dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Çok nadir olarak, abakavire karşı aşırı duyarlılığının dışlanamayacağı eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz olguları bildirilmiştir. Bu tür olgularda abakavir içeren ilaçlar daimi olarak bırakılmalıdır.

Aşağıda belirtilen yan etkilerin çoğunluğu tedaviyi sınırlayıcı nitelikte değildir: Bunların sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Anoreksi
Çok seyrek: Laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, ishal
Seyrek: Pankreatit

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ateş, letarji (uykuya meyil), halsizlik

Seçili Advers Reaksiyonların Tanımı

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ayrıca bkz. Bölüm 4.4):
Aşırı duyarlılık reaksiyonunun belirtileri ve bulguları aşağıda listelenmiştir. Bunlar ya klinik çalışmalardan ya da pazarlama sonrası sürveyanstan tanımlanmıştır. **Hastaların en az %10'unda** bir aşırı duyarlılık reaksiyonuyla birlikte bildirilen bulgular koyu metinle gösterilmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastaların neredeyse tümünde sendrom kapsamında ateş ve/veya döküntü (genellikle makülopapüler veya ürtikeryal) görülmüş olmakla birlikte, ateş veya döküntü görülmeyen reaksiyonlar da meydana gelmiştir. Diğer kritik semptomlar gastrointestinal, solunum veya letarji ve bitkinlik gibi yapısal semptomları içerir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lenfopeni
Sinir sistemi hastalıkları	**Baş ağrısı,** parestezi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	**Dispne, öksürük,** boğaz ağrısı, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, solunum yetmezliği
Gastrointestinal hastalıklar	**Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı**, ağız ülserasyonu
Hepato-bilier hastalıklar	**Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri,** hepatit, hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	**Döküntü** (genellikle makülopapüler veya ürtikeryal)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	**Miyalji,** nadiren miyoliz, eklem ağrısı, artmış kreatin fosfokinaz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Artmış kreatinin, renal yetmezlik
Diğer:	**Ateş, yorgunluk, bitkinlik,** ödem, lenfadenopati, hipotansiyon, konjonktivit, anafilaksi

Bu ADR ile bağlantılı semptomlar, tedavi sürdürüldükçe ağırlaşmaktadır ve yaşamı tehdit edebilir; nadir durumlarda ölümle sonuçlanmıştır.

Abakavir ADR'sini takiben abakavirin yeniden başlatılması semptomların birkaç saat içinde hızla geri dönmesi ile sonuçlanır. Bu ADR nüksü genellikle ilk tablodan daha şiddetli olup, yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve ölümü içerebilir. Benzer reaksiyonlar, abakaviri durdurmadan önce aşırı duyarlılığın (yukarıya bakınız) temel semptomlarından sadece birine sahip olan hastalarda abakavire yeniden başladıktan sonra da seyrek olarak meydana gelmiştir ve çok ender durumlarda, önceden ADR semptomları olmadan tedaviye yeniden başlayan hastalarda da (yani, daha önce abakavire toleransı olduğu düşünülen hastalar) görülmüştür.

Metabolik parametreler:
Kilo ve kandaki yağ ve glukoz seviyesi antiretroviral tedavi sırasında yükselebilir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün reaktivasyon sendromu:
Şiddetli bağışıklık yetmezliği olan HIV'le enfekte hastalarda kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün hastalıkların da (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği bildirilmiştir, ancak bu bildirilen hastalıkların başlama zamanı birbirinden farklıdır ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra da meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Osteonekroz:
Özellikle genel bilinen risk faktörleri bulunan, ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli kombinasyon antiretroviral tedavisi (KART) gören hastalarda olmak üzere osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu olguların sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4)

Laboratuvar bulgularında değişiklik:
Kontrollü klinik çalışmalarda ZIAGEN tedavisi ile ilişkili laboratuvar anomalileri yaygın olmayıp, ZIAGEN ile tedavi edilen hastalar ve kontrol kolları arasında insidansta bir fark gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
669'unun günde bir veya iki defa abakavir ve lamivudin kullandığı, yaşları 3 ay ile 17 yaş arasında değişen 1206 HIV ile enfekte pediyatrik hasta ARROW çalışmasına (COL105677) dahil edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Yetişkinlere kıyasla, günde bir veya iki defa doz uygulaması yapılan pediyatrik gönüllülerde başka bir güvenlilik sorunu tespit edilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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. Normal dozlar için bildirilenlere ek olarak bir advers reaksiyon bildirilmemiştir. Daha yüksek dozların etkileri bilinmemektedir.

Tedavi:
Eğer doz aşımı olursa, hasta toksisite bulguları açısından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8) 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: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AF06

Etki mekanizması:
Abakavir, bir nükleozit revers transkriptaz inhibitörüdür. Abakavir, HIV-1 ve HIV-2'ye karşı etkili seçici bir inhibitördür. Abakavir, hücre içinde aktif molekül olan karbovir 5'-trifosfata (TP) metabolize olur. *İn vitro* çalışmalar, HIV ile ilgili etki mekanizmasının, zincir sonlanması ve viral replikasyon döngüsünün kesintiye uğraması ile sonuçlanan HIV revers transkriptaz enziminin inhibisyonu olduğunu göstermiştir. Nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ) didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalsitabin veya zidovudin, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ) nevirapin veya proteaz inhibitörü (Pİ) amprenavir ile birlikte kullanıldığında abakavirin hücre kültüründeki antiviral etkinliği antagonize edilmemiştir.

Direnç:
İn vitro direnç
İn vitro olarak abakavire dirençli HIV-1 izolatları seçilmiştir ve bunlar revers transkriptaz enziminin (RT) kodon bölgesindeki (M184V, K65R, L74V ve Y115F kodonları) spesifik genotip değişiklikleriyle ilişkilidir. Abakavire viral direnç, *in vitro* olarak, klinik olarak anlamlı bir düzeyde olabilmesi için yabanıl virüs tipinde EC_{50}'de klinik olarak anlamlı bir artış için çoklu mutasyonları gerektirdiğinden, göreceli olarak yavaş gelişir.

İn vivo direnç (Tedavi görmemiş hastalar)
Pivotal klinik çalışmalarda, abakavir içeren rejim ile virolojik başarısızlık saptanan hastalardan elde edilen izolatlar ya başlangıca göre NRTİ 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) ve 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 + NNRTİ**	**Abakavir + lamivudin + Pİ (ya da Pİ/ritonavir)**	**Toplam**
Hasta sayısı	282	1094	909	2285
Virolojik başarısızlık sayısı	43	90	158	291
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 non-virolojik 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 direnç (Tedavi görmüş hastalar)
Diğer nükleozit inhibitörleri ile tedavi görüp bunlara direnç kazanmış olan ve viral replikasyonu kontrol edilemeyen hastalardan elde edilen klinik izolatlarda abakavire duyarlılığın klinik olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Tedaviyi yoğunlaştırmak için 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 belirleyicilik değeri lojistik regresyon modeli, 3 veya daha fazla 3 NRTİ direnci ile ilişkili mutasyonun 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} kopya/ml)	<400 kopya/ml vRNA olan hasta oranı
Yok	15	-0,96	%40
M184V (tek başına)	75	-0,74	%64
Herhangi bir NRTİ mutasyonu	82	-0,72	%65
Herhangi iki NRTİ ilişkili mutasyon	22	-0,82	%32
Herhangi üç NRTİ ilişkili mutasyon	19	-0,30	%5
≥4 NRTİ ilişkili mutasyon	28	-0,07	%11

Fenotipik direnç ve çapraz direnç
Abakavire fenotipik direnç için en az bir abakavir seleksiyonlu mutasyon ile birlikte M184V ya da çoklu TAM ile birlikte M184V gerekmektedir. Tek başına M184V veya M184I ile diğer NRTİ'lere fenotipik çapraz direnç sınırlıdır. Zidovudin, didanozin, stavudin ve tenofovir bu tür HIV-1 varyantlarına karşı antiretroviral aktivitelerini korumaktadır. K65R ile birlikte M184V varlığı abakavir, tenofovir, didanozin ve lamivudin arasında çapraz dirence neden olur ve L74V, M184V ile birlikte abakavir, didanozin ve lamivudin arasında çapraz dirence yol açar. Y115F ile birlikte M184V varlığı abakavir ile lamivudin arasında çapraz dirence neden olur. Abakavirin doğru kullanımı için kılavuz olarak halihazırda önerilen direnç algoritmaları kullanılabilir.

Abakavir ve Pİ'ler ve NNRTİ'ler gibi diğer sınıflara ait antiretroviraller arasında çapraz direnç olası değildir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
ZIAGEN'in faydasının kanıtı, temelde önceden tedavi görmemiş erişkin hastalarda zidovudin ve lamivudin ile kombinasyon halinde günde iki kez ZIAGEN 300 mg rejimi kullanılarak gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır.

Günde iki kez (300 mg) uygulama:
- *Önceden tedavi görmemiş erişkinler*

Lamivudin ve zidovudin ile kombinasyon halinde abakavir ile tedavi edilen erişkinlerde, viral yükü tespit edilemez (<400 kopya/ml) olan hastaların oranı yaklaşık %70 olup (48 haftada tedavi amaçlı analiz (ITT analizi)), CD4 hücrelerinde karşılık gelen bir artış söz konusudur.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada abakavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonu ile indinavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonu, daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda karşılaştırılmıştır. Çalışmadan erken ayrılma oranı yüksek olduğundan (hafta 48 itibariyle hastaların %42'si randomize tedaviyi bırakmıştır), hafta 48'de tedavi rejimleri arasında eşdeğerlik ile ilgili net bir sonuca varılmamaktadır. Abakavir ve indinavir içeren rejimler arasında tespit edilemez viral yük açısından benzer bir antiviral etki gözlenmiş olmakla birlikte (sırasıyla abakavir ve indinavir kombinasyonları için; ≤400 kopya/ml; tedavi amaçlı analiz (ITT), %47 karşısında %49%; tedavi edildiği gibi analiz (AT), %86 karşısında %94) sonuçlar, başta yüksek viral yükü olan hastalardan oluşan alt kümede olmak üzere (sırasıyla abakavir ve indinavir için; başlangıçta >100.000 kopya/ml; ITT, %46 karşısında %55; AT, %84 karşısında %93) indinavir kombinasyonu lehine olmuştur.

Çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışmada (CNA30024), önceden hiç antiretroviral tedavi görmemiş 654 HIV enfekte hasta, her ikisi de günde iki kez lamivudin 150 mg ve günde bir kez efavirenz 600 mg ile kombine olmak üzere günde iki kez abakavir 300 mg veya günde iki kez zidovudin 300 mg almak üzere randomize edilmiştir. Çift kör tedavinin süresi en az 48 hafta olmuştur. Tedavi amaçlı (ITT) popülasyonda abakavir grubundaki hastaların %70'i, zidovudin grubundaki hastaların ise %69'u hafta 48'de plazma HIV-1 RNA ≤50 kopya/ml virolojik yanıtına ulaşmıştır (tedavi farkı için nokta tahmini: 0,8, %95 GA -6,3, 7,9). Tedavi edildiği gibi (AT) analizinde iki tedavi kolu arasındaki fark daha belirgin olmuştur (abakavir grubunda hastaların %88'i karşısında zidovudin grubunda hastaların %95'i; tedavi farklı için nokta tahmini: -6,8, %95 GA -11,8; -1,7). Bununla birlikte her iki analiz de iki tedavi kolu arasında eşit etkililik sonucu ile uyumlu olmuştur.

ACTG5095; daha önce antiretroviral tedavi görmemiş, HIV-1 enfeksiyonlu 1147 erişkin ile gerçekleştirilen, 3 rejimi karılaştıran (zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) karşısında ZDV/3TC/EFV karşısında ZDV/3TC/ABC) randomize (1:1:1), çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. 32 haftalık medyan takip süresinden sonra nükleozit ile üçlü (ZDV/3TC/ABC) tedavinin, başlangıçtaki viral yüke bakılmaksızın (< veya >100.000 kopya/ml), diğer iki koldan virolojik açıdan düşük etkilikte olduğu gösterilmiştir; ZDV/3TC/ABC kolundaki hastaların %26'sı, ZDV/3TC/EFV kolundaki hastaların %16'sı ve 4 ilaçlı koldaki hastaların %13'ünde virolojik başarısızlık (HIV RNA >200 kopya/ml) olduğu kabul edilmiştir. Hafta 48'de ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ve ZDV/3TC/ABC/EFV kollarında HIV RNA <50 kopya/ml olan gönüllülerin oranları sırasıyla %63, %80 ve %86 olmuştur. Çalışmanın Veri Güvenliliği İzleme Kurulu bu tarihte, virolojik başarısızlığı olan hasta oranının yüksek olmasına dayanarak, ZDV/3TC/ABC kolunu durdurmuştur. Kalan kollarda tedaviye kör tasarım ile devam edilmiştir. Medyan 144 haftalık takipten sonra ZDV/3TC/ABC/EFV kolundaki gönüllülerin %25'i ve ZDV/3TC/EFV kolundaki gönüllülerin %26'sı virolojik başarısızlık olarak sınıflandırılmıştır. İki kol arasında ilk virolojik başarısızlığa kadar geçen süre açısından herhangi bir fark olmamıştır (p=0,73, log-sıra testi). Bu çalışmada ZDV/3TC/EFV rejimine ABC'nin eklenmesi etkililiği anlamlı düzeyde artırmamıştır.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virolojik başarısızlık (HIV RNA >200 kopya/ml)	32 hafta	%26	%16	%13
	144 hafta	-	%26	%25
Virolojik başarı (48 hafta HIV RNA < 50 kopya/ml)		%63	%80	%86

- *Daha önce tedavi edilmiş erişkinler*

Orta düzeyde antiretroviral tedavi maruziyeti olan erişkinlerde, kombinasyon antiretroviral tedavisine abakavirin eklenmesi viral yükün azaltılmasında mütevazi faydalar sağlamıştır (hafta 16'da medyan değişiklik 0,44 $\log_{10}$ kopya/ml).

Önceden yoğun NRTİ ön tedavisi almış olan hastalarda abakavirin etkililiği çok düşüktür. Yeni kombinasyon rejiminin parçası olarak tedavi faydası, abakavire çapraz dirençli HIV-1 varyantları için seçilmiş olabilecek önceki tedavinin yapısı ve süresine bağlı olacaktır.

Günde bir kez (600 mg) uygulama:

- *Önceden tedavi görmemiş erişkinler*

Abakavirin günde tek doz rejimi; daha önce tedavi görmemiş 770 HIV enfeksiyonlu hastanın

kaydedildiği, 48 haftalık, çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışma ile (CNA30021) desteklenmektedir. Bu hastalar esas olarak asemptomatik HIV enfeksiyonlu hastalardı (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) evre A). Hastalar günde tek doz lamivudin 300 mg ve günde tek doz efavirenz 600 mg ile kombine olarak günde tek doz 600 mg ya da günde iki kez 300 mg abakavir (ABC) almak üzere randomize edilmiştir. Her iki rejim için benzer klinik başarı (tedavi farklı için nokta tahmini -1,7, %95 GA -8,4, 4,9) gözlenmiştir. Bu sonuçlardan, %95 güven aralığı ile gerçek farkın günde iki doz rejimi lehine %8,4'ten daha büyük olmadığı sonucuna varılabilmektedir. Bu potansiyel farklılık, günde tek doz abakavirin günde iki doz abakavir ile eşit etkililiğe sahip olduğu genel sonucunu çıkarmak için yeteri kadar küçüktür.

Gerek günde tek gerekse günde iki doz tedavi gruplarında düşük ve benzer bir virolojik başarısızlık insidansı (viral yük >50 kopya/ml) söz konusu olmuştur (sırası ile %10 ve %8). Küçük boyutlu genotipik analiz örnekleminde, günde iki karşısında günde tek doz abakavir rejimlerinde NRTİ ile ilişkili mutasyonların daha yüksek oranda olması yönünde bir eğilim olmuştur. Bu çalışmadan sınırlı veri elde edildiğinden kesin bir sonuç çıkartılamamıştır. Günde tek doz rejim olarak uygulanan abakavir ile uzun süreli veriler (48 haftanın ötesinde) şuan için sınırlıdır.

- *Daha önce tedavi edilmiş erişkinler*

CAL30001 çalışmasında, daha önce tedavi görmüş ve virolojik başarısızlık göstermiş 182 hasta randomize edilmiş ve 48 hafta boyunca her biri tenofovir ve bir Pİ ya da NNRTİ ile kombine edilen günde tek doz abakavir/lamivudin (FDC) ya da günde iki kez 300 mg abakavir artı günde tek doz 300 mg lamivudin almışlardır. Sonuçlar, ortalama eğri altında kalan alan eksi başlangıç olarak ölçülen HIV-1 RNA azalmaları ile ölçüldüğü üzere, FDC grubunun günde iki kez abakavir işe eşit etkililiğe sahip olduğunu göstermektedir (AAUCMB, sırası ile -1,65 $\log_{10}$ kopya/ml'ye karşı -1,83 $\log_{10}$ kopya/ml, %95 GA -0,13, 0,38). Her bir grupta ayrıca HIV-1 RNA <50 kopya/ml (%50'ye karşın %47) ve <400 kopya/ml (%54'e karşın %57) oranları da benzer bulunmuştur (ITT popülasyonu). Bununla birlikte, bu çalışmaya yalnızca orta dereceli tedavi deneyimi olan hastalar kaydedilmiş olduğundan ve tedavi kolları arasında başlangıçtaki viral yük açısından dengesizlik mevcut olduğundan, bu sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

ESS30008 çalışmasında her ikisi de günde iki kez verilen abakavir 300 mg artı lamivudin 150 mg ve bir Pİ ya da NNRTİ'den oluşan ilk basamak tedavi rejimi ile viral baskılanmanın söz konusu olduğu 260 hasta, 48 hafta boyunca bu rejime devam etmek ya da abakavir/lamivudin FDC artı bir Pİ ya da NNRTİ'ye geçiş yapmak üzere randomize edilmiştir. Sonuçlar, HIV-1 RNA <50 kopya/ml olan deneklerin oranı esas alındığında (sırası ile %90 ve %85, %95 GA -2,7, 13,5), FDC grubunun, abakavir artı lamivudin grubu ile karşılaştırıldığında benzer bir virolojik sonuç (eşit etkili) ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ek bilgi:
ZIAGEN'in çeşitli farklı çoklu ilaç kombinasyon rejimi ile güvenliliği ve etkililiği halen tam olarak değerlendirilmemiştir (özellikle NNRTİ'ler ile kombinasyon halinde).

Abakavir, beyin omurilik sıvısına (BOS) penetre eder (bkz. Bölüm 5.2) ve BOS'ta abakavirin HIV-1 RNA düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, AIDS demans kompleksi olan hastalara uygulandığında nörofizyolojik performans üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Randomize, çok merkezli, kontrollü bir çalışma kapsamında HIV ile enfekte pediyatrik hastalarla abakavir ve lamivudinin günde iki kez karşısında günde bir kez doz uygulamaları içeren rejimin karşılaştırması gerçekleştirilmiştir. Yaşları 3 ay ile 17 yıl arasında değişen 1206 pediyatrik hasta ARROW çalışmasına (COL105677) alınmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü tedavi kılavuzlarında (HIV enfekte bebeklerde ve çocuklarda antiretroviral tedavi, 2006) yer alan ağırlık bandı doz önerilerine göre dozlar uygulanmıştır. Günde iki kez abakavir ve lamivudini içeren rejimde 36 hafta tedavi sonrasında 669 uygun gönüllü en az 96 hafta süreyle günde iki kez doz almaya devam etmek ya da günde bir kez abakavir ve lamivudin tedavisine geçmek üzere randomize edilmiştir. Not olarak, bu çalışmada bir yaşın altındaki çocuklar için klinik veri mevcut değildir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

ARROW çalışmasının günde bir kez karşısında günde iki kez abakavir + lamivudin randomizasyonunda Hafta 48 ve Hafta 96'da <80 kopya/ml plazma HIV-1 RNA değerlerine dayalı virolojik yanıt (gözlemsel analiz)

	Günde iki kez N (%)	**Günde bir kez N (%)**
Hafta 0 (≥36 hafta tedavi sonrasında)		
Plazma HIV-1 RNA <80 kopya/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risk farkı (günde bir kez-günde iki kez)	-%4,8 (%95 GA -%11,5 ila +%1,9), p=0,16	
Hafta 48		
Plazma HIV-1 RNA <80 kopya/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risk farkı (günde bir kez-günde iki kez)	-%1,6 (%95 GA -%8,4 ila +%5,2), p=0,65	
Hafta 96		
Plazma HIV-1 RNA <80 kopya/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risk farkı (günde bir kez-günde iki kez)	-%2,3 (%95 GA -%9,3 ila + %4,7), p=0,52	

Hafta 48'de ve ayrıca hafta 96'da (ikincil sonlanma noktası) <80 kopya/ml'lik birincil sonlanma noktası için -%12 şeklindeki eşit etkililik marjında ve test edilen ve tamamı bu eşit etkilik marjı dahilinde olan diğer tüm eşiklerde (<200 kopya/ml, <400 kopya/ml, <1000 kopya/ml), günde bir kez abakavir + lamivudin doz grubunun günde iki doz grubu ile eşit etkililikte olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez karşısında bir kez uygulama heterojenliğinin test edilen alt grup analizleri cinsiyet, yaş ya da randomizasyon zamanındaki viral yükün anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Sonuçlar, analiz yöntemi fark etmeksizin eşit etkililiği desteklemiştir.

Kör olmayan tasarımla uygulanan NRTİ kombinasyonlarını (nelfinavir içeren veya içermeyen) karşılaştıran ayrı bir çalışmada, lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında (%47), abakavir ve lamivudin (%71) veya abakavir ve zidovudin (%60) ile tedavi edilen hastaların daha yüksek bir oranı 48 haftada HIV-1 RNA ≤400 kopya/ml değerine sahip olmuştur [p=0,09, tedavi amaçlı analiz]. Benzer şekilde, abakavir içeren kombinasyonlarla tedavi edilen çocukların daha yüksek oranlarında 48 haftada HIV-1 RNA ≤50 kopya/ml olmuştur (sırasıyla %53, %42 ve %28, p=0,07).

Bir farmakokinetik çalışmada (PENTA 15), 12 aylıktan küçük ve virolojik kontrol sağlanmış dört hasta günde iki kez abakavir + lamivudin oral çözeltiden günde bir kez rejimine geçiş yapmıştır. Hafta 48'de üç hastada viral yük tespit edilemez iken bir hastada plazmatik HIV-RNA 900 kopya/ml olmuştur. Bu kişilerde herhangi bir güvenlilik endişesi gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Abakavir, oral uygulamayı takiben hızla ve iyi emilir. Oral abakavirin erişkinlerde mutlak biyoyararlanımı %83 civarındadır. Oral uygulamayı takiben maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşmak için ortalama süre (t_{maks}), tablet formunda ve solüsyon formunda sırasıyla yaklaşık 1,5 saat ve 1,0 saattir.

Günde iki kez 300 mg tedavi dozunda uygulanan abakavirin ortalama kararlı durum C_{maks} ve C_{min}'i sırasıyla yaklaşık 3,00 mikrogram/ml (%30) ve 0,01 mikrogram/ml (%99) olmuştur. 12 saatlik doz aralığında ortalama EAA değeri yaklaşık 6,02 mikrogram.saat/ml'dir (%29) ve bu yaklaşık 12,0 mikrogram.saat/mL'nin günlük EAA değerine eştir. 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 (%28) ve ortalama kararlı durum EAA'sı yaklaşık 11,95 mikrogram.saat/ml'dir (%21).

Yemekle birlikte kullanımı, abakavirin emilimini geciktirir ve C_{maks}'ını 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 bir etkisi olması beklenmez; dolayısıyla klinik etkiyi değiştirmesi beklenmez. Bu sonuca, hastanın tabletin tamamını ezdiği ve bekletmeden aldığı varsayılarak fizikokimyasal va farmakokinetik verilere dayanılarak varılmıştır.

Dağılım:
İntravenöz uygulamayı takiben, abakavirin serbest olarak vücut dokularına geçtiğini gösterir şekilde, görünür dağılım hacmi yaklaşık 0,8 l/kg olmuştur.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalar abakavirin %30 ile %44 arasında değişen BOS/plazma EAA oranıyla beyin-omurilik sıvısına (BOS) iyi penetre olduğunu göstermiştir. Günde iki kez 600 mg abakavir uygulandığında gözlenen pik konsantrasyon değerleri, 0,08 mikrogram/ml veya 0,26 mikromol düzeyindeki abakavir EC_{50}'sinden 9 kat daha yüksek olmuştur.

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

Hücre içi farmakokinetiği:
24 saatlik örnekleme periyodundan önce yalnızca 1 kez 300 mg doz ile günde iki kez 300 mg abakavir alan HIV ile enfekte 20 hastada yapılan bir çalışmada, 2,6 saat olan geometrik ortalama abakavir plazma yarılanma ömrü ile karşılaştırıldığında kararlı durumdaki geometrik ortalama terminal karbovir trifosfat hücre içi yarılanma ömrü 20,6 saat olmuştur . HIV ile enfekte 27 hastada yapılan bir çapraz çalışmada, hücre içi karbovir trifosfat maruziyetleri günde iki kez 300 mg rejimi ile karşılaştırıldığında günde bir kez 600 mg abakavir rejimi için daha yüksek olmuştur ($EAA_{24,\text{ kararlı durum}}$ + %32, $C_{maks24,\text{ kararlı durum}}$ + %99 ve $C_{dip\text{ değer}}$ + %18) . Genel olarak bu veriler, HIV ile enfekte hastaların tedavisinde günde bir kez 600 mg abakavir kullanımını desteklemektedir. Ek olarak, günde bir kez verilen abakavirin etkililiği ve güvenliliği bir pivotal klinik çalışmada gösterilmiştir (CNA30021 – Bölüm 5.1'deki klinik deneyim bilgilerine bakınız).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Abakavir, terapötik doz aralığını içeren bir doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Abakavir, başlıca karaciğer tarafından metabolize edilir ve abakavirin yaklaşık %2'si idrara değişmeden atılır. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda abakavirin farmakokinetiği normal renal fonksiyona sahip hastalardakine benzerdir. Böbrek disfonksiyonuna sahip hastalarda ZIAGEN için doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, ZIAGEN'i son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kullanmaktan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Abakavir, başlıca karaciğer tarafından metabolize edilir. Abakavirin farmakokinetiği 600 mg'lık tekli doz alan hafif hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh skoru 5-6) hastalarda araştırılmıştır; ortalama EAA değeri 24,1 mikrogram.saat/ml'dir (10,4 ila 54,8). Bulgular abakavir EAA'sında ortalama (%90 GA) 1,89 katlık [1,32; 2,70] ve eliminasyon yarılanma ömründe 1,58 [1,22; 2,04] katlık bir artış göstermiştir. Abakavir maruziyetinde önemli değişkenlik nedeniyle hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda dozajın azaltılmasına ilişkin bir öneri mümkün değildir.

Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda abakavir önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda yürütülen klinik çalışmalara göre, çocuklara uygulanan oral solusyon ve tablet formülasyonu ile abakavir hızla ve iyi düzeyde emilir. Plazma abakavir maruziyetinin, aynı dozda uygulandığında, her iki formülasyon için aynı olduğu gösterilmiştir. Önerilen dozaj rejimine göre abakavir oral çözeltisini alan çocuklar yetişkinlere benzer plazma abakavir maruziyeti elde eder. Önerilen dozaj rejimine göre abakavir oral tabletleri kullanan çocuklar, tablet formülasyonu ile daha yüksek mg/kg dozlar uygulandığından, oral çözelti alan çocuklardan daha yüksek plazma abakavir maruziyeti elde eder.

Üç aylıktan küçük bebeklerde ZIAGEN kullanımını önermek için yeterli güvenlilik verisi yoktur. Mevcut kısıtlı veriler, 30 günlükten küçük yenidoğanlarda 2 mg/kg'lık bir oral çözelti dozunun daha büyük çocuklara uygulanan 8 mg/kg oral çözelti dozuna benzer veya daha yüksek EAA'lar sağladığını göstermektedir.

Farmakokinetik verileri 12 yaş altındaki çocukların kaydedildiği 3 farmakokinetik çalışmadan (PENTA 13, PENTA 15 ve ARROW PK alt çalışması) elde edilmiştir. Veriler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

Çalışmalarda günde bir kez ve günde iki kez oral uygulama için kararlı durum plazma abakavir EAA (0-24) (mikrogram.saat/ml) ve istatistiksel karşılaştırmaların özeti

Çalışma	Yaş Grubu	Abakavir 16 mg/kg günde bir kez doz uygulama geometrik ortalaması (%95 GA)	Abakavir 8 mg/kg Günde İki Kez Doz Uygulama Geometrik Ortalaması (%95 GA)	Günde iki kereye kıyasla bir kere karşılaştırma GLS ortalama oranı (%90 GA)
ARROW PK alt çalışması Kısım 1	3 ila 12 yaş (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,60 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 ila 12 yaş (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 ila 36 ay (N=18)	11.6 (9,89-13,5)	10,90 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

PENTA 15 çalışmasında, günde iki kereden günde bir kere rejime geçirilen 12 aylıktan küçük dört gönüllünün geometrik ortalama plazma abakavir EAA (0-24) (%95 GA) değeri (bkz. Bölüm 5.1) günde bir kez doz uygulamada 15,9 (8,86, 28,5) mikrogram.saat/ml ve günde iki kez doz uygulamada 12,7 mikrogram.saat/mL'dir (6,52, 24,6).

Geriyatrik popülasyon

Abakavirin farmakokinetiği 65 yaş üzerindeki hastalarda araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Abakavir bakteriyel testlerde mutajenik olmamakla beraber *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* kromozom hasarına neden olma durumuaçısından zayıf potansiyele sahip 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 prepüsyal bezlerde ve dişilerde klitoris bezlerinde ve sıçanlarda erkeklerin tiroit bezinde ve dişilerin karaciğer, mesane, lenf düğümleri ve deri altında oluşmuştur.

Bu tümörlerin çoğu, farelerde 330 mg/kg/gün ve sıçanlarda 600 mg/kg/gün olan en yüksek abakavir dozunda oluşmuştur. Farklı olarak, farelerde prepüsyal (sünnet derisiyle ilgili) bezi tümörü 110 mg/kg'da meydana gelmiştir. Fare ve sıçanlarda etki görülmeyen sistemik maruziyet seviyesi, insanlarda tedavi sırasındaki sistemik maruziyetin 3 ve 7 katına eşittir. İnsanlarda karsinojenik potansiyeli bilinmemekle birlikte bu veriler, potansiyel klinik yararın insanlardaki karsinojenik riskinden daha ağır bastığını göstermektedir.

Klinik öncesi toksikoloji çalışmalarında, abakavir tedavisinin sıçanlarda ve maymunlarda karaciğer ağırlıklarını artırdığı gösterilmiştir. Bunun klinik anlamı bilinmemektedir. Klinik çalışmalardan abakavirin hepatotoksik olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ayrıca, abakavir metabolizmasının oto-indüksiyonu veya hepatik metabolize olan diğer tıbbi ürünlerin metabolizmasının indüksiyonu insanlarda gözlenmemiştir.

Fare ve sıçanlarda iki yıl abakavir uygulamasını takiben kalpte hafif miyokardiyal dejenerasyon gözlemlenmiştir. Sistemik maruziyet, insanda beklenen sistemik maruziyetin 7 ila 24 katına eşdeğerdir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında, sıçanlarda embriyo ve fötal toksisite gözlemlenmiştir ancak bunlar tavşanlarda gözlemlenmemiştir. Bu bulgular azalmış fetal vücut ağırlığı, fetal ödem, iskelet varyasyonları/malformasyonlarında artış, intra-uterin erken ölümler ve ölü doğumu içermektedir. Bu bulgulara istinaden abakavirin teratojenik potansiyeliyle ilgili sonuca varılamamaktadır.
Sıçanlarda yürütülen fertilite çalışması abakavirin erkek ve dışı fertilitesi üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Magnezyum stearat
Kolloidal susuz silika

Tablet kaplaması:
Triasetin
Metilhidroksipropilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
Polisorbat 80
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 ºC'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli, bastırılarak açılan blisterde, karton kutu içinde 60 adet tablet bulunmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Bahar Sk. Özdilek River Plaza
Vyndham Grand No: 13 İç Kapı No: 61 Şişli/İstanbul
Telefon: 0 212 339 44 00
Faks: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

111/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 06.01.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ