

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZIAGEN 300 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablette:

Abakavir ..... 300 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

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

#### 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 (Bkz. Bölüm 5.2).

Bununla beraber, son evre böbrek yetmezliğinde önerilmemektedir.

#### **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 (Bkz. Bölüm 5.2). Abakavir şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

**3 aylıktan küçük çocuklar:** Bu grupta ZIAGEN kullanımı ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Spesifik bir doz önerisi için yetersizdir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaş üstü hastalarda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Abakavire ya da Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda (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 riski HLA-B\*5701 alleli pozitif hastalarda yüksektir. Bununla birlikte, bu alleli taşımayan hastalarda da daha düşük sıklıkta abakavir ADR'ler bildirilmiştir.

Bu nedenle aşağıda belirtilenlere mutlaka uyulmalıdır:

- Tedaviye başlanmadan önce HLA-B\*5701 durumu 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'den şüphelenilen hastalarda, abakavir 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** (örneğin TRIZIVIR ve TRIUMEQ gibi) **asla yeniden başlanılmamalıdır**.
- Şüpheli bir abakavir-ADR'yi takiben abakavir içeren ürünlerin yeniden başlatılması, aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı semptomların, hızla, saatler içinde 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 durumunda hastanın abakavire yeniden başlanmasını önlemek için, hastaya kalan ZIAGEN tabletlerini imha etmesi söylenmelidir.

#### *Abakavir ADR'nin Klinik Tanımı*

Abakavir-ADR, 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 çıkarlar.

Hemen hemen tüm abakavir-ADR'lerde, ateş ve/veya döküntü bulunmaktadır. Solunum ve gastrointestinal semptomlar dahil, abakavir-ADR'nin 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 olabilirler

ADR'ye bağlı semptomlar, tedavinin devam edilmesi ile kötüye giderler ve yaşamı tehdit edebilirler. Bu semptomlar sıklıkla abakavirin kesilmesi ile düzelirler.

Nadiren, ADR semptomları dışındaki nedenlerle abakavir tedavisini kesmiş hastalarda, abakavir tedavisinin yeniden başlatılması ile saatler içinde gelişen, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımları). Bu tür hastalarda, Abakavir 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 hastalık kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili olabilir. Kilo artışı için bu tedaviye özel bir kanıt bulunmasa da lipit artışında bazı vakalarda tedavinin bir faktör olduğuna ilişkin kanıtlar da bulunmaktadır. Kan lipitlerinin ve glukozunun takibi 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 gelişerek, 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 retinitisi, 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 rekonstitüsyon ile birlikte otoimmün hastalıkların da (örn. 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

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

Antiretroviral tedavi ile etkili viral baskılamının, cinsel yolla bulaşma riskini önemli düzeyde azalttığı kanıtlanmış olmakla birlikte rezidüel bir risk olasılık dışı bırakılamamaktadır. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

#### Miyokard enfarktüsü

Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar miyokard enfarktüsü ve abakavir kullanımı arasında bir ilişkiyi göstermiştir. Bu çalışmalar çoğunlukla antiretroviral deneyimi olan hastalarda yürütülmüştür. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler kısıtlı sayıda miyokard enfarktüsünü göstermiş olup, riskte küçük bir artışı dışlanamamıştır. Genelde gözlemsel kohort ve randomize çalışmalardan elde edilen veriler bazı tutarsızlık gösterdiğinden, abakavir tedavisi ve miyokard enfarktüsü riski arasında nedensel bir ilişki ne doğrulanabilir, ne de reddedilebilir. Bugüne kadar, riskte potansiyel bir artışı açıklayacak biyolojik bir mekanizma belirlenmemiştir.

ZIAGEN reçete edilirken tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örn. sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi) en aza indirmek için gereken yapılmalıdır.

#### *In utero* maruziyeti takip eden mitokondriyal disfonksiyon

Nükleozid ve nükleotid analoglarının *in vitro* ve *in vivo* koşullarda değişik derecelerde mitokondriyal hasara yol açtığı gösterilmiştir. HIV-negatif bebeklerin *in utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalmaları halinde mitokondriyal 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, konvülsiyon, 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 mitokondriyal disfonksiyon belirti ve semptomları açısından değerlendirilmelidir. Bu bulgular dikey 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).

Violojik 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 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.

#### 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.

#### Renal hastalık

ZIAGEN son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

#### Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, yüksek beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli antiretroviral kombinasyon 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

*In vitro* deneylerin bulguları ve abakavirin bilinen başlıca metabolik yolağı temelinde, abakavir içeren diğer tıbbi ürünlerle P450 aracılı etkileşimler için potansiyel düşüktür. P450 abakavirin metabolizmasında önemli bir rol oynamaz ve abakavir CYP 3A4 aracılı metabolizmayı inhibe etmez. Abakavirin aynı zamanda *in vitro* CYP 3A4, CYP2C9 veya CYP2D6 enzimlerini klinik ilgili konsantrasyonlarda inhibe etmediği gösterilmiştir. Hepatik metabolizma indüksiyonu klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Bu nedenle antiretroviral PI'lar 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. Abakavirin güvenilirlik profiline bakıldığında, 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 değişikliklerin klinik önem taşımadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada abakavir ortalama metadon sistemik klerensini %22 oranında artırmıştır. Bu değişikliğin hastaların çoğunda kliniğe yansdığı düşünülmesi de bazen metadonun yeniden titrasyonu gerekebilir.

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler:**

Veril bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlara abakavir kullanımı süresince uygun bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

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 disfonksiyon bozukluğu**

Nükleozid ve nükleotid analoglarının *in vitro* ve *in vivo* değişken derecelerde mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. *In utero* ve/veya post natal nükleozid 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. Henüz doğrulanmamış olmasına karşın abakavir ve metabolitlerinin, anne sütüne geçmesi beklenebilir. Abakavirin üç aydan küçük bebeklerdeki güvenliliğine ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu nedenle abakavir tedavisi alan annelerin emzirmesi önerilmez. Uzmanlar, HIV enfeksiyonu olan kadınların enfeksiyonu bulaştırmamak için hiçbir koşulda emzirmemelerini önermektedir.

## 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 kullanma yetisini etkilediğine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Bildirilen çoğu advers reaksiyonların pek çoğunun abakavire mi, HIV hastalığının tedavisinde kullanılan pek çok ilaca mı, yoksa hastalığın sürecine mi bağlı olduğu belirsizdir.

Aşağıda sıralanan advers reaksiyonların birçoğu (bulantı, kusma, diyare, ateş, uykuya meyil, döküntü), abakavir 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, abakavir 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 ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  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, 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. Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile **hastaların en az %10'unda** bildirilenler koyu metinle gösterilmektedir.

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, solunumsal veya letarji ve bitkinlik gibi yapısal semptomları içerir:

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

Bu ADR ile bağlantılı semptomlar, tedavi sürdürüldükçe ağırlaşmaktadır ve yaşamı tehdit edebilir; nadir durumlarda ölümlerle 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. Reaksiyonlar ayrıca seyrek olarak abakavir durdurulmadan önce aşırı duyarlılığın kritik semptomlarından sadece biri görülen (yukarıyı inceleyiniz) hastalarda abakavir başlatıldıktan sonra da meydana gelmiştir ve çok nadir durumlarda ayrıca daha önce bir ADR semptomu yaşamamış tedaviye yeniden başlayan hastalarda da görülmüştür (yani, daha önce abakavire toleransı olduğu kabul edilen hastalar).

#### ***Metabolik parametreler***

Kilo ve kandaki yağ ve glikoz 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 ile birlikte 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 ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli antiretroviral kombinasyon 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 insidanda bir fark gözlenmemiştir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Pediyatrik popülasyon

669'unun günde bir veya iki defa abakavir ve lamivudin kullandığı, yaşları 3 ay ila 17 yaş arasında değişen 1206 HIV-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 güvenlik 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. Beklenmedik bir istenmeyen etki 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: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AF06

### *Etki mekanizması*

Abakavir, revers transkriptaz inhibitörü bir nükleozid analogudur. Abakavir, HIV-1 ve HIV-2'ye karşı etkili seçici bir inhibitördür. 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.

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ) didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalsitabin veya zidovudin, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ) nevirapin veya proteaz inhibitörü (PI) amprenavir ile birlikte kullanıldığında abakavirin hücre kültüründeki antiviral etkinliği antagonize edilmemiştir.

### *In 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 yabancı-tip virüs tipinde, EIC<sub>50</sub>'de anlamlı bir artışa varan çoklu mutasyonları gerektirdiğinden, göreceli olarak yavaş gelişir.

#### *In 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 <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ya da PI/ritonavir)	Toplam
Hasta sayısı	282	1094	909	2285
Virolojik başarısızlık sayısı	43	90	158	291
Tedavideki Genotip sayısı	40 (%100)	51 (%100) <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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)  $\geq 1$  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).

#### *In 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 ( $\leq$ %3). Genotip (başlangıç plazma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ hücre sayısı ve önceki antiretroviral tedavi süresine göre ayarlanmış) için öngördürücü değer lojistik regresyon modeli ,  $\geq 3$  NRTI rezistans ile ilişkili mutasyonlar varlığının 4.haftada yanıt azalması ( $p=0,015$ ) ya da 24. haftada  $\geq 4$  mutasyon ( $p\leq 0,012$ ) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, 69 insersiyon kompleksi ya da Q151M mutasyonu genellikle A62V, V75I, F77L ve F116Y ile birlikte ve abakavire karşı yüksek düzeyde rezistansa neden olur.

Başlangıçta Revers Transkriptaz Mutasyonu	hafta 4 (n = 166)		
	n	Medyan Değişim vRNA (log <sub>10</sub> 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

Abakavir 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 NRTI'lara 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, lamivudin veya zidovudin ve PI'lar ve NNRTI'lar 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) uygulamalar:*

- *Önceden tedavi görmemiş hastalar*

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 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 itibarıyla 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'su 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'si 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 karşılaştıran (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 nükleozid (ZDV/3TC/ABC) ile üçlü 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 hastalar*

Orta düzeyde antiretroviral tedavi maruziyeti olan erişkinlerde, kombinasyon antiretroviral tedavisine abakavirin eklenmesi, viral yükün azaltılmasında mütevazı faydalar sağlamıştır (hafta 16'da medyan değişiklik 0,44 log<sub>10</sub> kopya/mL).

Önceden yoğun NRTI 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 hastalar*

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 300mg 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 örneğinde, günde iki karşısında günde tek doz abakavir rejimlerinde NRTI 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) henüz sınırlıdır.

- *Daha önce tedavi edilmiş hastalar*

CAL30001 çalışmasında, daha önce tedavi görmüş ve virolojik başarısızlık göstermiş 182 hasta randomize edilmiş ve 48 hafta boyunca her biri tenofovir ve bir PI ya da NNRTI 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<sub>10</sub> kopya/ml'ye karşı -1,83 log<sub>10</sub> 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 PI ya da NNRTI'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 PI ya da NNRTI'ya 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 NNRTI'lar 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 enfekte pediatrik hastalarla abakavir ve lamivudinin günde iki kez karşısında günde bir kez doz uygulamaları içeren rejimin karşılaştırması gerçekleştirilmiştir. Yaşları 3 ay ila 17 yıl arasında değişen 1206 pediatrik hasta ARROW Çalışmasına (COL105677) alınmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü tedavi kılavuzlarında yer alan ağırlık bandı doz önerilerine göre (HIV enfekte bebeklerde ve çocuklarda antiretroviral tedavi, 2006) 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 sağlamamıştır. 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 (%)
<b>Hafta 0 (≥36 Hafta tedavi sonrasında)</b>		
Plazma HIV-1 RNA <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Risk farklı (günde bir kez-günde iki kez)	-%4,8 (%95 GA -%11,5 ila +%1,9), p=0,16	
<b>Hafta 48</b>		
Plazma HIV-1 RNA <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Risk farklı (günde bir kez-günde iki kez)	-%1,6 (%95 GA -%8,4 ila +%5,2), p=0,65	
<b>Hafta 96</b>		
Plazma HIV-1 RNA <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Risk farklı (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 c/mL'lik birincil sonlanma noktası için -%12 şeklindeki eşit etkililik marjında ve test edilen ve tamamı bu eşit etkililik marjı dahilinde olan diğer tüm eşiklerde (<200c/mL, <400c/mL, <1000c/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, analiz edildiği testlerin subgroup analizlerinde, cinsiyet, yaş ya da viral yük için randomizasyonda fark gösterilmedi. Sonuçlar, analiz yöntemi fark etmeksizin eşit etkililiği desteklemiştir.

Kör olmayan tasarımla uygulanan NRTI 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, 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. 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.

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, 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 (%28) ve ortalama EAA 11,95 mikrogram.saat/ml'dir (%21).

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 yiyecek veya sıvı ile alınmasının farmakokinetik kalite üzerinde etkisi olması beklenmez, dolayısıyla klinik etkiyi değiştirmesi beklenmez. Bu sonuca aktif maddenin fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliğine 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. Günde iki kez 600mg abakavir uygulandığında gözlenen değerler, 0,08 mikrogram/ml veya abakavire ait 0,26 mikromol düzeyindeki  $EC_{50}$ '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

### Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda yürütülen klinik çalışmalara göre abakavir, oral solusyon ve tablet formülasyonu ile 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 güvenilirlik verisi yoktur. Mevcut kısıtlı veriler 30 günden küçük neonatlarda 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 çocukları kaydeden 3 farmakokinetik çalışmadan (PENTA 13, PENTA 15 ve ARROW PK alt çalışması) elde edilmiştir. Veriler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

### Çalışmalarda Günde Bir Kez ve Günde İki Kez Oral Uygulama İçin Kararlı Durum Plazma Abakavir EAA (0-24) (µg.s/mL) ve İstatistiksel Karşılaştırmaların Özeti

Çalışma	Yaş Grubu	Abakavir 16 mg/kg Günde Bir Kez Doz Uygulama Geometrik Ortalaması (%95 CI)	Abakavir 8 mg/kg Günde İki Kez Doz Uygulama Geometrik Ortalaması (%95 CI)	Günde İki Kereye Kıyasla Bir Kere Karşılaştırma GLS Ortalama Oranı (%90 CI)
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 CI) değeri (Bkz. Bölüm 5.1) günde bir kez doz uygulamada 15,9 (8,86, 28,5) µg.s/mL ve günde iki kez doz uygulamada 12,7' dir (6,52, 24,6) µg.s/mL.

### Geriyatrik popülasyon

Abakavirin farmakokinetiği 65 yaş üzerindeki hastalarda araştırılmamıştır.

### 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.

### **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 son evre böbrek hastalığı olan hastalarda önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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* kromozom hasarına neden olmak açısından 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 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. Farklı olarak preputial (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 ila 7 katıdır. 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 fetal 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 fertilité çalışması abakavirin erkek ve dişi fertilitésini üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

## **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**

36 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 60 adet tablet 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.

## **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: 06.01.2016

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**