

Інформація про застосування
лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/15285/01/01 від 24.06.2016

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

20 mg abacavir (as sulfate)/ml oral solution

Excipients with known effect: sorbitol, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

The oral solution is a clear to opalescent, yellowish, strawberry-banana flavoured liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in children (see also section 4.4 concerning Abacavir sulphate oral solution 20 mg/ml use and HLA-B*5701 screening).

This product is intended for use in children. Nonetheless, safety information is provided with respect to adult health issues such as liver disease, pregnancy and lactation, to allow full access to all relevant information.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection.

Children 6 weeks of age and above:

Amount of oral solution (ml) by weight band to be taken twice daily (approximately 12 hours apart)



159
1

2437

Amount of solution by weight band (twice daily)		
3-5.9 kg	6-9.9 kg	10-13.9 kg
3 ml	4 ml	6 ml

Children weighing 14 kg or more, adolescents and adults:

For these patient groups other formulations with higher amounts of the active substance are available.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution can be taken with or without food (see section 6.6 for instructions for use).

Renal impairment: No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment: No data are available in patients with moderate hepatic impairment, therefore the use of Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is not recommended unless judged necessary. In patients with mild and moderate hepatic impairment close monitoring is required (see sections 4.4 and 5.2). Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).

4.3 Contraindications

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is contraindicated in patients

- with known hypersensitivity to abacavir or to any of the excipients (for abacavir hypersensitivity, see section 4.4 and section 4.8)
- with severe hepatic impairment.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Hypersensitivity reaction

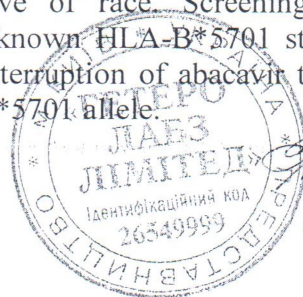
In a clinical study, 3.4 % of subjects with a negative HLA-B*5701 status receiving abacavir developed a hypersensitivity reaction.

Studies have shown that carriage of the HLA-B*5701 allele is associated with a significantly increased risk of a hypersensitivity reaction to abacavir. In a prospective study, use of pre-therapy screening for the HLA-B*5701 allele and subsequently avoiding abacavir in patients with this allele significantly reduced the incidence of abacavir hypersensitivity reactions. In populations similar to that enrolled in this study, it is estimated that 48% to 61% of patients with the HLA-B*5701 allele will develop a hypersensitivity reaction during the course of abacavir treatment compared with 0% to 4% of patients who do not have this allele.

These results are consistent with those of prior retrospective studies.

As a consequence, screening for carriage of the HLA-B*5701 allele is recommended in any HIV-infected patient without prior exposure to abacavir.

Overall frequencies of hypersensitivity reactions have been reported to vary across different racial groups (e.g. lower frequency in African Americans and black Africans). Nevertheless, screening for HLA-B*5701 should be performed in any patient irrespective of race. Screening is also recommended prior to re-initiation of abacavir in patients of unknown HLA-B*5701 status who have previously tolerated abacavir (see "Management after an interruption of abacavir therapy"). Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele.



Only in the rare case where no other therapeutic option is available based on the treatment history, drug tolerability and resistance testing, the use of abacavir might be considered. However, such patients must be very closely monitored for signs and symptoms of a hypersensitivity reaction.

In any patient treated with abacavir, the clinical diagnosis of suspected hypersensitivity reaction must remain the basis of clinical decision-making. Therefore, even in the absence of the HLA-B*5701 allele, it is important to permanently discontinue abacavir and not rechallenge with abacavir if a hypersensitivity reaction cannot be ruled out on clinical grounds. This is due to the potential for a severe or even fatal reaction.

Skin patch testing is not a tool for prospectively evaluating abacavir tolerability in abacavir-naïve patients. It has not been thoroughly evaluated for use in routine clinical management of patients, and should not be used as a substitute for genotyping for HLA-B*5701.

Clinical Description

Hypersensitivity reactions are characterised by the appearance of symptoms indicating multi-organ system involvement. Almost all hypersensitivity reactions will have fever and/or rash as part of the syndrome.

Other signs and symptoms may include respiratory signs and symptoms such as dyspnoea, sore throat, cough and abnormal chest x-ray findings (predominantly infiltrates, which can be localised), gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting, diarrhoea, or abdominal pain, and may lead to misdiagnosis of hypersensitivity as respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis), or gastroenteritis. Other frequently observed signs or symptoms of the hypersensitivity reaction may include lethargy or malaise and musculoskeletal symptoms (myalgia, rarely myolysis, arthralgia).

The symptoms related to this hypersensitivity reaction worsen with continued therapy and can be life-threatening. These symptoms usually resolve upon discontinuation of abacavir.

Clinical Management

Hypersensitivity reaction symptoms usually appear within the first six weeks of initiation of treatment with abacavir, although these reactions may occur at any time during therapy. Patients should be monitored closely, especially during the first two months of treatment with abacavir, with consultation every two weeks.

Patients who are diagnosed with a hypersensitivity reaction whilst on therapy MUST discontinue Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution immediately.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other abacavir-containing product MUST NEVER be restarted in patients who have stopped therapy due to a hypersensitivity reaction. Restarting abacavir following a hypersensitivity reaction results in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death.

To avoid a delay in diagnosis and minimise the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, abacavir must be permanently discontinued if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible (respiratory diseases, flu-like illness, gastroenteritis or reactions to other medications).



Special care is needed for those patients simultaneously starting treatment with abacavir and other medicinal products known to induce skin toxicity (such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NNRTIs). This is because it is difficult to differentiate between rashes induced by these products and abacavir related hypersensitivity reactions.

Management after an interruption of abacavir therapy

If therapy with abacavir has been discontinued for any reason and restarting therapy is under consideration, the reason for discontinuation must be established to assess whether the patient had any symptoms of a hypersensitivity reaction. If a hypersensitivity reaction cannot be ruled out, abacavir must not be restarted.

Hypersensitivity reactions with rapid onset, including life-threatening reactions have occurred after restarting abacavir in patients who had only one of the key symptoms of hypersensitivity (skin rash, fever, gastrointestinal, respiratory or constitutional symptoms such as lethargy and malaise) prior to stopping abacavir. The most common isolated symptom of a hypersensitivity reaction was a skin rash.

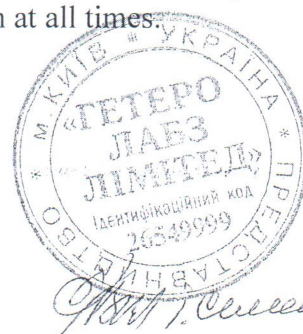
Since on very rare occasions hypersensitivity reactions have been reported in patients who have restarted therapy, and who had no preceding symptoms, the possibility of a hypersensitivity reaction should be borne in mind and these patients should be closely monitored for its signs and symptoms.

Screening for carriage of the HLA B*5701 allele is recommended prior to re-initiation of abacavir in patients of unknown HLA-B*5701 status who have previously tolerated abacavir. Re-initiation of abacavir in such patients who test positive for the HLA B*5701 allele is not recommended and should be considered only under exceptional circumstances where potential benefit outweighs the risk and with close medical supervision.

Essential patient information

Prescribers must ensure that patients' caregivers are fully informed regarding the following information on the hypersensitivity reaction:

- patients' caregivers must be made aware of the possibility of a hypersensitivity reaction to abacavir that may result in a life-threatening reaction or death
- caregivers of patients developing signs or symptoms possibly linked to a hypersensitivity reaction **MUST CONTACT** the patient's doctor **IMMEDIATELY**
- the caregivers of patients who are hypersensitive to abacavir should be reminded that the patients must never take Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other medicinal product containing abacavir.
- in order to avoid restarting abacavir, the caregivers of patients who have experienced a hypersensitivity reaction should be asked to return the remaining abacavir-containing product to the pharmacy.
- the caregivers of patients who have stopped abacavir for any reason, and particularly due to possible adverse reactions or illness, must be advised to contact the patient's doctor before restarting.
- each patient's caregiver should be reminded to read the Patient Information Leaflet included in the Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution pack. They should be reminded of the importance of removing the Alert Card included in the pack, and keeping it with them at all times.



Lactic acidosis Lactic acidosis is a rare but severe, potentially life-threatening complication associated with the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Several other agents of this class are known to cause lactic acidosis. Whereas this has not clearly been shown for abacavir, an association cannot be excluded. Lactic acidosis may occur after a few to several months of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) treatment. Patients with hyperlactataemia may be asymptomatic, critically ill, or may have non-specific symptoms such as dyspnoea, fatigue, nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain. Risk factors for NRTI-related lactic acidosis include female gender and obesity. Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may be at higher risk.

Patients at increased risk should be closely monitored clinically. Screening for hyperlactataemia in asymptomatic patients treated with NRTIs, however, is not recommended. Symptomatic patients usually have levels > 5 mmol/l and require discontinuation of all NRTIs. Lactic acid levels > 10 mmol/l usually are a medical emergency.

Mitochondrial dysfunction: NRTIs have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage,. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Lipodystrophy: combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV-infected patients. Whereas for some other antiretrovirals there is considerable evidence for this adverse reaction, the evidence for abacavir as a causative agent is weak; indeed switching from a thymidine analogue to abacavir has been shown to increase limb fat in patients with lipoatrophy. A higher risk of lipodystrophy has been associated e.g. with older age of the patient, longer duration of antiretroviral therapy and related metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Measurement of fasting serum lipids and blood glucose as well as appropriate management of lipid disorders should be considered (see section 4.8).

Pancreatitis: pancreatitis has been reported, but a causal relationship to abacavir treatment is uncertain. Treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution should be stopped immediately if clinical signs, symptoms or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur (see section 4.8).

Myocardial infarction: published prospective, observational, epidemiological studies in adults have shown an association between myocardial infarction and the use of abacavir. A pooled analysis of 26 randomised controlled trials with over 5000 patients assigned to abacavir found no association between abacavir use and MI risk. There is no established biological mechanism to explain a potential increase in risk. Hence, the available data is overall inconclusive.



When prescribing Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution, action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia).

Combination therapy with abacavir: abacavir should only be used in combination with zidovudine and lamivudine in the treatment of antiretroviral naïve patients in situations when a regimen based on a protease inhibitor (PI) or NNRTI cannot be used. Abacavir should not be used as part of a triple combination regimen including tenofovir.

Liver disease: the safety and efficacy of abacavir has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Clinical safety data available with abacavir in hepatically impaired patients is very limited and pharmacokinetic data show substantial variability of drug exposure in this population. Therefore, close safety monitoring is required.

No data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment. Plasma concentrations of abacavir are expected to substantially increase in these patients. Therefore, the use of abacavir in patients with moderate hepatic impairment is not recommended unless judged necessary and requires close monitoring of these patients. For patients with severe hepatic impairment, abacavir is contraindicated (see section 4.3).

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse events. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Caution should be exercised when abacavir and ribavirin are co-administered (see section 4.5).

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Immune Reactivation Syndrome: in HIV-infected patients with pre-existing severe immune deficiency, typically in the first few weeks or months after initiation of combination ART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens (e.g. CMV retinitis, mycobacterial infections, Pneumocystis pneumonia) may arise and cause serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

Osteonecrosis: although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in (adult) patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Opportunistic infections: patients receiving abacavir or any other antiretroviral therapy may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.



Transmission: treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution has not been shown to eliminate the risk of transmission of HIV infection by sexual contact or by blood transfer. Patients should continue to use appropriate precautions to prevent transmission of HIV.

Excipients:

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution contains methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate, which may cause allergic reactions (possibly delayed).

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution contains sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance may experience symptoms of intolerance.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Based on the results of *in vitro* experiments and the known major metabolic pathways of abacavir, the potential for P450 mediated interactions with other medicinal products involving abacavir is low.

Potent enzymatic inducers such as rifampicin, phenobarbital and phenytoin may, via their effects on UDP-glucuronyltransferases, decrease the plasma concentrations of abacavir. The magnitude of any such effects, as well as their possible clinical consequences, are unknown.

Ethanol: the metabolism of abacavir is altered by concomitant intake of ethanol resulting in an increase in AUC of abacavir of about 41%. These findings are not considered clinically significant. Abacavir has no effect on the metabolism of ethanol.

Methadone: coadministration of abacavir increased the mean methadone systemic clearance by 22% possibly due to induction of drug metabolising enzymes. Patients being treated with methadone and abacavir should be monitored for evidence of withdrawal symptoms and methadone doses should be adjusted accordingly.

Retinoids: retinoid compounds are eliminated via alcohol dehydrogenase. Interaction with abacavir is possible but has not been studied.

Lopinavir and ritonavir: in a pharmacokinetic study, coadministration of 600 mg abacavir once daily with lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily led to a 32% decrease in abacavir plasma AUC. The clinical relevance of this is unknown.

Tipranavir and ritonavir: co-administration of abacavir and tipranavir + ritonavir decreased the plasma AUC of abacavir by approximately 40%. The clinical relevance is unknown.

Ribavirin: though evidence is conflicting, co-administration of abacavir and ribavirin has been associated with a lower response rate to ribavirin-containing hepatitis C treatment. If possible, abacavir should be substituted by another NRTI (e.g. tenofovir) when co-treating with ribavirin.



4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

No increased risk of birth defects has been reported for abacavir (www.apregistry.com). However, risks to the fetus cannot be ruled out. Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution should not be initiated during pregnancy, due to the risk of a hypersensitivity reaction to abacavir. If a patient becomes pregnant during treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution, however, this abacavir-containing therapy may be continued if the benefit is considered to outweigh the risk.

Breastfeeding

Abacavir is probably excreted into the breast milk of lactating mothers.

Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

Preferred options may vary depending on the local circumstances.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on ability to drive and use machines have been performed.

Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Abacavir hypersensitivity (see also section 4.4):

In clinical studies, approximately 3.4% of subjects with a negative HLA-B*5701 status receiving abacavir developed a hypersensitivity reaction.

Some of these hypersensitivity reactions were life-threatening and resulted in fatal outcome despite taking precautions (see also section 4.4). This reaction is characterised by the appearance of symptoms indicating multi-organ/body-system involvement.

Almost all patients developing hypersensitivity reactions will have fever and/or rash (usually maculopapular or urticarial) as part of the syndrome, however reactions have occurred without rash or fever.

The signs and symptoms of this hypersensitivity reaction are listed below. These have been identified either from clinical studies or post marketing surveillance. Those reported **in at least 10% of patients** with a hypersensitivity reaction are in bold text.

Skin

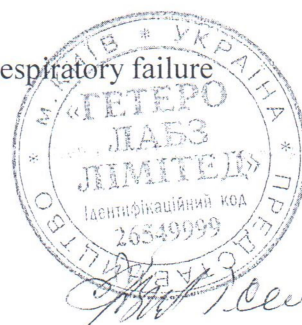
Rash (usually maculopapular or urticarial)

Gastrointestinal tract

Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, mouth ulceration

Respiratory tract

Dyspnoea, cough, sore throat, adult respiratory distress syndrome, **respiratory failure**



Miscellaneous

Fever, lethargy, malaise, oedema, lymphadenopathy, hypotension, conjunctivitis, anaphylaxis

Neurological/Psychiatry

Headache, paraesthesia

Haematological

Lymphopenia

Liver/pancreas

Elevated liver function tests, hepatitis, hepatic failure

Musculoskeletal

Myalgia, rarely myolysis, arthralgia, elevated creatine phosphokinase

Urology

Elevated creatinine, renal failure

Rash (81% vs 67% respectively) and **gastrointestinal manifestations** (70% vs 54% respectively) were **more frequently** reported in **children** compared to adults.

Some patients with hypersensitivity reactions were initially thought to have gastroenteritis, respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) or a flu-like illness. This delay in diagnosis of hypersensitivity has resulted in abacavir being continued or re-introduced, leading to more severe hypersensitivity reactions or death. Therefore, the diagnosis of hypersensitivity reaction should always be considered for patients that have recently initiated abacavir treatment and that present with symptoms of these diseases.

Symptoms usually appeared within the first six weeks (median time to onset 11 days) of initiation of treatment with abacavir. Close medical supervision is necessary during the first two months, with consultations every two weeks.

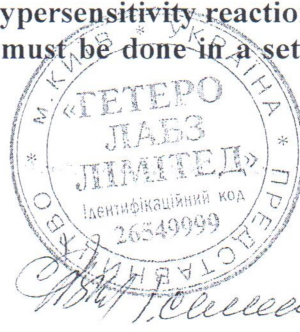
It has been suggested that intermittent therapy may increase the risk of developing clinically significant hypersensitivity reactions. Consequently, patients should be advised of the importance of taking abacavir regularly.

Restarting abacavir following a hypersensitivity reaction results in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence of the hypersensitivity reaction was usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death. **Regardless of their HLA-B*5701 status, patients who develop this hypersensitivity reaction must discontinue Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution and must never be rechallenged with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other medicinal product containing abacavir.**

Hypersensitivity reactions have occurred after restarting abacavir in patients who had only one of the key symptoms of hypersensitivity prior to stopping abacavir. The most common isolated symptom of a hypersensitivity reaction was a skin rash.

On very rare occasions hypersensitivity reactions have been reported in patients who have restarted therapy and who had no preceding symptoms of a hypersensitivity reaction.

In both cases, if a decision is made to restart abacavir this must be done in a setting where medical assistance is readily available.



For many of the other adverse reactions reported, it is unclear whether they are related to abacavir, to other medicinal products used in the management of HIV infection, or are a result of the disease process.

Many of those listed below occur commonly (nausea, vomiting, diarrhoea, fever, lethargy, rash) in patients with abacavir hypersensitivity. Therefore, patients with any of these symptoms should be carefully evaluated for the presence of a hypersensitivity reaction. If abacavir has been discontinued in patients due to experiencing any one of these symptoms and a decision is made to restart therapy with an abacavir-containing product, the possibility of a hypersensitivity reaction should be borne in mind and these patients should be closely monitored for signs and symptoms (see section 4.4.). Very rarely cases of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported where abacavir hypersensitivity could not be ruled out. In such cases medicinal products containing abacavir should be permanently discontinued.

The following convention has been used for the classification of adverse reactions: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) very rare ($< 1/10,000$), not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Metabolism and nutrition disorders

Common: anorexia

Not known: lipodystrophy, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia, lactic acidosis, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Not known: osteonecrosis.

Nervous system disorders

Common: headache.

Gastrointestinal disorders

Common: nausea, vomiting, diarrhoea

Rare: pancreatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: rash

Very rare: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

General disorders and administration site conditions

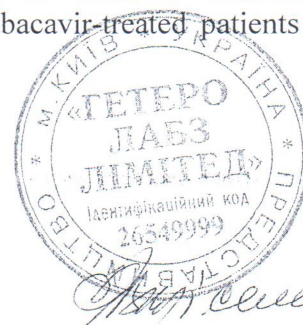
Common: fever, lethargy, fatigue

Not known: immune reconstitution syndrome.

Laboratory abnormalities

In controlled clinical studies laboratory abnormalities related to abacavir treatment were uncommon, with no differences in incidence observed between abacavir-treated patients and the control arms.

See also section 4.4.



4.9 Overdose

Single doses up to 1200 mg and daily doses up to 1800 mg of abacavir (i.e. two to three times the normal adult dose) have been administered to adult patients in clinical studies. No unexpected adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. If overdose occurs the patient should be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8), and standard supportive treatment applied as necessary. The rate of removal of abacavir by haemodialysis is low.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: nucleoside reverse transcriptase inhibitors, ATC Code: J05AF06

Mechanism of action: Abacavir is a NRTI. It is a selective inhibitor of HIV-1 and HIV-2. Abacavir is metabolised intracellularly to the active moiety, carbovir 5'- triphosphate (TP). *In vitro* studies have demonstrated that its mechanism of action in relation to HIV is inhibition of the HIV reverse transcriptase enzyme, resulting in chain termination and interruption of the viral replication cycle.

Clinical efficacy:

Adults:

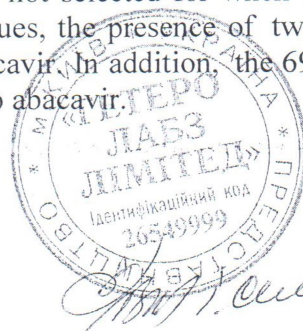
In antiretroviral therapy-naïve adult patients treated with abacavir 300 mg twice daily, together with lamivudine and efavirenz, the proportion of patients with plasma HIV-1 RNA ≤ 50 copies/ml by Week 48 was 70%, by intention-to-treat analysis. The 600 mg once daily abacavir regimen has been shown to be non-inferior to the 300 mg twice daily regimen in treatment-naïve as well as moderately treatment-experienced patients. Though the clinical benefit of abacavir has otherwise mainly been demonstrated in combination with lamivudine and zidovudine, this triple nucleoside regimen is not longer recommended as a preferred treatment option, due to inferior efficacy compared to NNRTI- or PI-containing regimens (see section 4.4).

Children:

Among 45 antiretroviral therapy-naïve children aged 3 months to 16 years receiving abacavir/lamivudine in combination with nelfinavir (except 6 patients who received only the dual NRTI combination) 56% had viral load < 50 copies after 48 weeks of treatment. Among 43 patients receiving abacavir/zidovudine in combination with nelfinavir (except 12 patients who received only the dual NRTI combination), 44% had viral load < 50 copies/mL at 48 weeks.

Resistance:

In the pivotal clinical trials, the most common mutation emerging in patients failing on abacavir containing regimens (also including lamivudine) was M184V/I. Other key mutations appearing, though more rarely, include L74V and K65R. When occurring together with M184V/I, either of these mutations substantially reduce the activity of abacavir. The presence of M184V with K65R gives rise to cross-resistance between abacavir, tenofovir, didanosine and lamivudine, and M184V with L74V gives rise to cross-resistance between abacavir, didanosine and lamivudine. A further mutation selected for and reducing the activity of abacavir is Y115F. Though TAMs (M41L, D67N/G, K70R, L210W, T215F/Y, K219E/Q/N/R) are generally not selected for when failing on abacavir-containing regimens in the absence of thymidine analogues, the presence of two or more together with M184V will substantially reduce the activity of abacavir. In addition, the 69 insertion complex or the Q151M mutation cause a high level of resistance to abacavir.



5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Abacavir is rapidly absorbed following oral administration. The absolute bioavailability of oral abacavir in adults is about 83%.

No pharmacokinetic data are available for Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution, as it is regarded as qualitatively and quantitatively essentially the same as Ziagen oral solution, 20 mg/ml (GlaxoSmithKline).

Food delayed absorption and decreased C_{max} but did not affect overall plasma concentrations (AUC). Therefore Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution can be taken with or without food.

Distribution

Following intravenous administration, the apparent volume of distribution was about 0.8 l/kg. Plasma protein binding to human plasma proteins at therapeutic concentrations is ~49%. Studies in HIV-infected patients have shown good penetration of abacavir into the cerebrospinal fluid (CSF), with a CSF to plasma AUC ratio of between 30 to 44%.

Metabolism

Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of the administered dose being renally excreted, as unchanged compound. The primary pathways of metabolism in man are by alcohol dehydrogenase and by glucuronidation to produce the 5'-carboxylic acid and 5'-glucuronide, which account for about 66% of the administered dose.

Elimination

The mean plasma half-life of abacavir is about 1.5 hours. Following multiple oral doses of abacavir 300 mg twice a day there is no significant accumulation of abacavir. Elimination of abacavir is via hepatic metabolism with subsequent excretion of metabolites primarily in the urine. The metabolites and unchanged abacavir account for about 83% of the administered abacavir dose in the urine. The remainder is eliminated in the faeces.

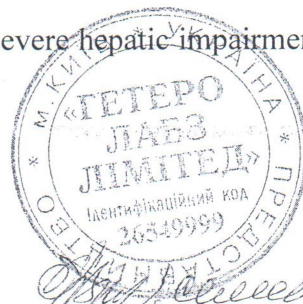
Intracellular pharmacokinetics

In a study of 20 HIV-infected adult patients receiving abacavir 300 mg twice daily, with only one 300 mg dose taken prior to the 24 hour sampling period, the geometric mean terminal carbovir- TP intracellular half-life at steady-state was 20.6 hours, compared to the geometric mean abacavir plasma half-life in this study of 2.6 hours. In a crossover study in 27 HIV-infected patients, intracellular carbovir-TP exposures were higher for the abacavir 600 mg once daily regimen ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ and $C_{trough} + 18\%$) compared to the 300 mg twice daily regimen. Overall, these data support the use of abacavir 600 mg once daily for the treatment of HIV infected adult patients.

Special populations

Hepatic impairment: abacavir is metabolised primarily by the liver. The pharmacokinetics of abacavir have been studied in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6) receiving a single 600 mg dose. The results showed that there was a mean increase of 1.89-fold in the abacavir AUC, and 1.58-fold in the elimination half-life. No recommendation on dosage adjustments can be given for this patient population due to the substantial variability of abacavir exposure.

No pharmacokinetic data are available for patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2 and 4.4).



Renal impairment: the pharmacokinetics of abacavir in patients with end-stage renal disease is similar to patients with normal renal function. Therefore no dosage reduction is required in patients with renal impairment.

Children: Abacavir is rapidly and well absorbed from an oral solution administered to children. The overall pharmacokinetic parameters in children are comparable to adults, with greater variability in plasma concentrations. The recommended dose for children less than 16 years (weighing less than 37.5 kg) is 8 mg/kg twice daily. This will provide slightly higher mean plasma concentrations in children, ensuring that the majority will achieve therapeutic concentrations equivalent to 300 mg twice daily in adults.

Dosing according to weight bands is recommended for abacavir based primarily on pharmacokinetic modelling. Higher exposures of abacavir can occur in some paediatric patients since accurate dosing cannot be achieved with this approach. Therefore, children should be closely monitored for abacavir toxicities (see section 4.2).

There are insufficient data to recommend the use of abacavir in infants less than six weeks old.

Elderly: the pharmacokinetics of abacavir have not been studied in patients over 65 years of age.

5.3 Preclinical safety data

Abacavir was not mutagenic in bacterial tests but showed activity *in vitro* in the human lymphocyte chromosome aberration assay, the mouse lymphoma assay, and the *in vivo* micronucleus test. These results indicate that abacavir has a weak potential to cause chromosomal damage, both *in vitro* and *in vivo*, at high concentrations.

Carcinogenicity studies with orally administered abacavir in mice and rats showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumours. Malignant tumours occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in rats in the thyroid gland of males and the liver, urinary bladder, lymph nodes and the subcutis of females.

The systemic exposure at the no effect level in mice and rats was equivalent to 3 and 7 times the human systemic exposure during therapy. While the carcinogenic potential in humans is unknown, these data suggest that a carcinogenic risk to humans is outweighed by the potential clinical benefit.

In pre-clinical toxicology studies, abacavir treatment was shown to increase liver weights in rats and monkeys. The clinical relevance of this is unknown. There is no evidence from clinical studies that abacavir is hepatotoxic.

Mild myocardial degeneration in the heart of mice and rats was observed following administration of abacavir for two years. The systemic exposures were equivalent to 7 to 24 times the expected systemic exposure in humans. The clinical relevance of this finding has not been determined.

In reproductive toxicity studies decreased foetal body weight, foetal oedema, and an increase in skeletal variations/malformations, early intra-uterine deaths and stillbirths have been observed in rats but not in rabbits. No conclusion can be drawn with regard to the teratogenic potential of abacavir because of this embryo-foetal toxicity.

A fertility study in the rat has shown that abacavir had no effect on male or female fertility.



6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Banana flavour
Citric acid
Methyl parahydroxybenzoate
Propyl parahydroxybenzoate
Propylene glycol
Purified water
Saccharin sodium
Sodium citrate
Sorbitol liquid (non-crystallising)
Strawberry flavour.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months

Discard the oral solution 28 days after first opening of the bottle.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

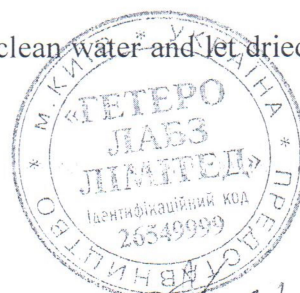
HDPE bottle (250 ml) closed with a 28 mm child-resistant PP cap with either an induction sealing FSE wad or an expanded PE wad. The bottle contains 240 ml (20 mg abacavir/ml) of solution. A 10 ml oral dosing syringe and a plastic adaptor for the bottle are included in the pack.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

Instructions for use

The oral dosing syringe supplied with the pack should be used to measure the dose accurately. When full, the syringe contains 10 ml of solution.

1. The bottle cap should be removed and safely kept.
2. The plastic adaptor should be pushed into the neck of the bottle.
3. The cap of syringe should be removed and the syringe should be inserted firmly into the adaptor.
4. The bottle should be turned upside down.
5. The syringe plunger should be pulled out until the syringe contains the full dose.
6. The bottle should be turned right way up and the syringe removed from the adaptor.
7. The syringe should be put into the child's mouth, placing the tip of the syringe against the inside of the child's cheek. The plunger should be pushed in slowly, allowing time to swallow. It should not be pushed too hard and the liquid not squirted into the back of the child's throat to avoid that he/she may choke.
8. The syringe and adaptor should be washed thoroughly in clean water and let dried completely before using them again.
9. The bottle should be tightly closed with the cap.



Handwritten signature and date 15/4

No special requirements for handling.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Hetero Labs Limited,
7-2-A2, Hetero Corporate
Industrial Estates, Sanath
Nagar Hyderabad-500 018
Andhra Pradesh
India
Tel: 91-40-23704923/24/25
Fax: 91-40-23704926, 23714250
Email: Sangeetha.G@heterodrugs.com

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

HA493

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/RENEWAL OF PREQUALIFICATION

1 November 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

November 2013. Section 6 updated in February 2016.



PATIENT INFORMATION LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution abacavir (as sulfate)

Read all of this leaflet carefully before your child starts taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask the prescribing doctor, health care provider or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for your child only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as those of your child.
- If your child gets any side effects, talk to your doctor, health care provider or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

HYPERSENSITIVITY REACTION

Patients taking Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution may develop a hypersensitivity reaction (serious allergic reaction) to abacavir, which **can be life-threatening** if treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is continued. It is essential you read the information on this reaction under "Warnings and precautions" in section 2 of this leaflet. There is also an **Alert Card** included in the Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution pack, to remind you and medical staff about abacavir hypersensitivity. This card should be removed and kept with you at all times.

CONTACT YOUR CHILD'S DOCTOR OR HEALTH CARE PROVIDER IMMEDIATELY for advice on whether your child should stop taking Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution if:

- 1) He/she gets a skin rash OR
- 2) He/she gets one or more symptoms from at least **TWO** of the following groups
 - fever
 - shortness of breath, sore throat or cough
 - nausea or vomiting or diarrhoea or abdominal pain
 - severe tiredness or achiness or generally feeling ill

If your child has discontinued Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution due to a hypersensitivity reaction, **HE/SHE MUST NEVER TAKE** Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other medicine containing abacavir (e.g. Ziagen, Kivexa, Trizivir) again, as **within hours** your child may experience a life-threatening lowering of blood pressure or death.

What is in this leaflet:

1. What Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is and what it is used for
2. What you need to know before your child takes Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution
3. How to take Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution
4. Possible side effects
5. How to store Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution
6. Contents of the pack and other information



1. WHAT ABACAVIR SULFATE 20 MG/ML ORAL SOLUTION IS AND WHAT IT IS USED FOR

Abacavir belongs to a group of antiviral medicines, also known as antiretrovirals, called nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). These are used to treat Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection.

Abacavir is used in combination with other antiretroviral medicines for the treatment of HIV infection. It reduces the amount of HIV in your body, and keeps it at a low level. It also increases CD4 cell counts. CD4 cells are a type of white blood cell that plays an important role in maintaining a healthy immune system to help fight infection. Response to treatment with abacavir varies between patients. Your child's doctor or health care provider will be monitoring the effectiveness of the treatment.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution may improve your child's condition, but it is not a cure for the HIV infection. HIV infection is a disease spread by contact with blood or sexual contact with an infected individual. Treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution has not been shown to eliminate the risk of passing HIV infection on to others by sexual contact or by blood transfer. Therefore, appropriate precautions must continue to be taken to avoid giving the virus to others.

This product is intended for use in children. Safety information on use in adults is also provided.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOUR CHILD TAKES ABACAVIR SULFATE 20 MG/ML ORAL SOLUTION

Your child should not be given Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution if:

- he/she is allergic (hypersensitive) to the active substance abacavir, which is also included in other medicines, called e.g. Ziagen, Kivexa and Trizivir.
- he/she is allergic to any of the other ingredients in Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution (see section 6, "What Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution contains")
- he/she has severe liver disease.

Warnings and precautions

It is important that your child's doctor or health care provider knows about all symptoms even when you think they are not related to HIV infection.

Hypersensitivity reaction (serious allergic reaction)

About 3 to 4 in every 100 patients treated with abacavir in a clinical trial who did not have a gene called HLA-B*5701 developed a hypersensitivity reaction (a serious allergic reaction).

People with a genetic variant called HLA-B*5701 are more likely to have a hypersensitivity reaction to abacavir. However, even if your child does not have this gene variant it is still possible to get this reaction. If you know your child has this gene variant, be sure to tell the doctor or health care provider.



15317

The most common symptoms of the abacavir hypersensitivity reaction are fever and a skin rash. Other frequently observed signs or symptoms include nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and severe tiredness. Other symptoms may include joint or muscle pain, swelling of the neck, shortness of breath, sore throat, cough and headache. Occasionally, inflammation of the eye (conjunctivitis), mouth ulcers or low blood pressure may occur.

The symptoms of this allergic reaction can occur at any time during treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution. However, if they occur, this usually happens within the first six weeks of treatment. The symptoms worsen with continued treatment and may be life-threatening if treatment is continued.

CONTACT YOUR CHILD'S DOCTOR OR HEALTH CARE PROVIDER IMMEDIATELY for advice on whether he/she should stop Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution if:

- 1) **your child gets a skin rash OR**
- 2) **your child gets one or more symptoms from at least TWO of the following groups**
 - fever
 - shortness of breath, sore throat or cough
 - nausea or vomiting or diarrhoea or abdominal pain
 - severe tiredness or achiness or generally feeling ill.

If your child has discontinued Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution due to a hypersensitivity reaction, **HE/SHE MUST NEVER TAKE** Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other medicine containing abacavir (e.g. Ziagen, Kivexa, Trizivir) again, as **within hours** there may be a life-threatening lowering of blood pressure or death.

If your child has stopped taking Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution for any reason, particularly because of side effects or other illness, it is important that you contact the doctor or health care provider before restarting. The doctor or health care provider will check whether any symptoms may be related to this hypersensitivity reaction. If the doctor or health care provider thinks there is a possibility that they were related, you will be instructed **never to give Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other medicine containing abacavir (e.g. Ziagen, Kivexa, Trizivir) to the child again.** It is important that you follow this advice.

Occasionally life-threatening hypersensitivity reactions have occurred when abacavir was restarted in patients who reported **only one** of the symptoms on the Alert Card before stopping.

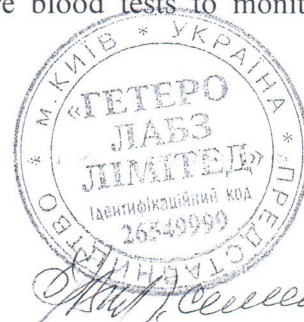
On very rare occasions hypersensitivity has been reported when abacavir was restarted in patients who had **no symptoms** of hypersensitivity before stopping.

If your child is hypersensitive to abacavir you should return all the unused Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution for disposal. Ask the doctor, health care provider or pharmacist for advice.

Liver disease

Before your child uses Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution, you should have told the doctor or health care provider if the child has or ever had a liver disease (such as hepatitis).

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with antiretroviral agents are at increased risk for severe and potentially fatal liver adverse events and may require blood tests to monitor liver function.



Lactic acidosis

Females, particularly if very overweight, and patients with liver disease may be more at risk of getting a rare, but serious side effect called lactic acidosis, a build up of lactic acid in the body. If lactic acidosis occurs, it usually develops after a few months of treatment. Deep rapid breathing, drowsiness and non-specific symptoms such as nausea, vomiting and stomach pain, might indicate the development of this condition (see section 3). While the child is being treated with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution the doctor or health care provider will monitor for any signs of lactic acidosis.

Fat distribution

Redistribution, accumulation or loss of body fat may occur in patients receiving combination antiretroviral therapy. Contact the doctor or health care provider if you notice changes in your child's body shape.

Immune Reactivation Syndrome

In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infections, signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present previously with no obvious symptoms. If you notice any symptoms of infection, inform the doctor or health care provider immediately. In addition to the opportunistic infections, autoimmune disorders (a condition that occurs when the immune system attacks healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. If you notice any symptoms of infection or other symptoms such as muscle weakness, weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity, please inform your doctor immediately to seek necessary treatment.

Bone problems

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue). The risk of developing this disease may be higher, e.g. when the immune system is severely compromised or when drinking alcohol regularly.

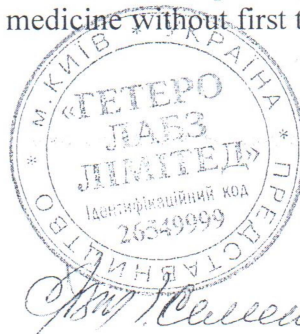
So far, this disease has been reported mainly in adults. However, if your child notices joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement, inform the doctor or health care provider.

Heart attack

Based on data in adults, it cannot be excluded that abacavir might be associated with an increased risk of heart attack. If one has heart problems, smokes or suffers from diseases that increase the risk of heart disease such as high blood pressure and diabetes, the doctor should be informed.

General

The child will need to take Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution every day. This medicine helps to control the condition, but it is not a cure for HIV infection. Your child may continue to develop other infections and other illnesses associated with HIV disease (e.g. opportunistic infections). These will require specific and sometimes preventive treatment. You should keep in regular contact with your child's doctor or health care provider. Do not stop the medicine without first talking to the doctor or health care provider.



Other medicines and Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution

Please tell your child's doctor, health care provider or pharmacist if the child is taking or has recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Co-administration of abacavir and ribavirin is not recommended due to a possible lower response rate to ribavirin-containing hepatitis treatment.

The amount of abacavir in your blood may be altered by the concomitant use with:

- alcohol
- oral vitamin A related medicines, e.g. isotretinoin (for acne therapy)
- rifampicin (medicine for treatment of tuberculosis)
- phenobarbital and phenytoin (medicines for treatment of seizures)
- lopinavir with ritonavir, tipranavir with ritonavir (other antiretroviral medicines)

As abacavir increases the rate at which methadone is removed from the body, patients taking methadone will be checked for any withdrawal symptoms, and may have their methadone dose changed.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution with food and drink

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution can be taken with or without food.

Pregnancy and breast-feeding

Pregnant or breast-feeding women should not take Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution unless specifically directed by the doctor. Abacavir therapy should not be started during pregnancy.

If a patient on abacavir becomes pregnant, she should immediately tell her doctor or health care provider.

Abacavir, the active agent in this medicine, is likely to be found in human breast milk.

If a mother is interested in breastfeeding her baby, she should discuss the risks and benefits with her doctor or healthcare provider.

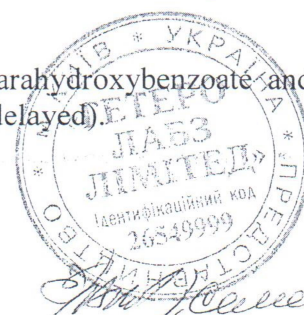
Driving and using machines

No studies on the effects of abacavir on the ability to drive and use machines have been performed. However, the state of health and the possible side effects of abacavir should be taken into account before considering driving or using machines.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution contains sorbitol, methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate.

This medicine contains the sweetener sorbitol. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor or health care provider before taking this medicinal product.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution also contains methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate which may cause allergic reactions (possibly delayed).



3. HOW TO TAKE ABACAVIR SULFATE 20 MG/ML ORAL SOLUTION

Always take Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution exactly as your doctor, health care provider or pharmacist has told you. Check with your doctor, health care provider or pharmacist if you are not sure.

Children 6 weeks of age and above:

Amount of solution by weight band to be taken twice daily (approximately 12 hours apart).

Body weight	Recommended amount	
	morning	evening
3 - 5.9 kg	3 ml	3 ml
6 - 9.9 kg	4 ml	4 ml
10 -13.9 kg	6 ml	6 ml

Children weighing 14 kg or more, adolescents and adults:

For these patient groups other formulations with higher amounts of the active substance are available.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution can be taken with or without food.

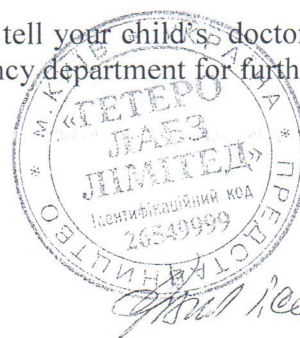
How to measure the dose and take the medicine

Use the oral dosing syringe supplied with the pack to measure your dose accurately. When full, the syringe contains 10 ml of solution.

1. **Remove the bottle cap.** Keep it safely.
2. Hold the bottle firmly. **Push the plastic adapter into the neck of the bottle.**
3. Remove cap of syringe. Keep it safely and **insert the syringe** firmly into the adapter.
4. Turn bottle upside down.
5. **Pull out the syringe plunger** until the syringe contains the full dose.
6. Turn the bottle the right way up. **Remove the syringe** from the adapter.
7. **Put the syringe into your child's mouth**, placing the tip of the syringe against the inside of your child's cheek. **Slowly push the plunger in**, allowing time to swallow. **Don't** push too hard and squirt the liquid into the back of your child's throat, or he/she may choke.
8. **Take the syringe and adaptor off** and **wash** them thoroughly in clean water. Let them dry completely before you use them again.
9. **Close the bottle** tightly with the cap.

If one takes more Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution than one should

If your child accidentally takes too much medicine you should tell your child's doctor, health care provider or pharmacist, or contact your nearest hospital emergency department for further advice.



If you forget to give Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution

It is important not to miss doses of Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution. If you forget to give a dose of your child's medicine, and notice this within 6 hours, give the missed dose as soon as possible. Give the next regular dose as scheduled. If you notice later, give the normal dose to the child when the next one is due. Do not give a double dose to make up for forgotten doses. It is important to give Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution regularly, because irregular dosing may increase the risk of hypersensitivity reactions.

If one stops taking Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution

Because this medicine controls and does not cure your child's condition, the child will normally need to take it continuously. You should not stop treatment unless the doctor or health care provider tells you to.

If you have any further questions on the use of this product, ask the prescribing doctor, health care provider or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution can cause side effects, although not everybody gets them. When treating HIV infection, it is not always possible to tell whether some of the undesirable effects that occur are caused by Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution, by other medicines being taken at the same time, or by the HIV disease. For this reason it is very important that you inform the doctor or health care provider about any changes in your child's health.

About 3 to 4 in every 100 patients treated with abacavir in a clinical trial who did not have a gene called HLA-B*5701 developed a hypersensitivity reaction (a serious allergic reaction).

This is described under "Warnings and precautions" in section 2 of this leaflet. It is important that you read and understand the information about this serious reaction.

The following list of side effects is mainly based on data from adult patients.

Common side effects (greater than 1 in every 100 patients treated):

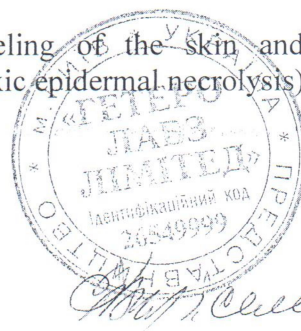
- skin rash (without any other illness)
- nausea, vomiting, diarrhoea
- headache
- fever
- lethargy, fatigue, loss of appetite.

Rare side effects (between 1 in 1000 and 1 in 10,000 patients treated):

- inflammation of the pancreas (pancreatitis).

Very rare side effects (less than 1 in 10,000 patients treated):

serious skin reactions with rash and blisters, potentially peeling of the skin and mucous membranes (erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis).



Frequency not known:

The following side effects have been reported in patients treated with medicines of the group of NRTIs, to which also abacavir belongs. However, frequency estimates for these effects are not available:

- lactic acidosis (a build up of lactic acid in the body, that can cause dehydration and coma). Deep, rapid breathing, drowsiness, and non specific symptoms such as nausea, vomiting and stomach pain, may indicate the development of lactic acidosis.
- changes in body shape due to changes in fat distribution. These may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen (belly) and around internal organs, breast enlargement and fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time.
- raised lactic acid and sugar in the blood, increased fats in the blood
- osteonecrosis (death of bone tissue)
- immune reactivation syndrome (see "Warnings and precautions" in section 2).

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell the doctor, health care provider or pharmacist.

5. HOW TO STORE ABACAVIR SULFATE 20 MG/ML ORAL SOLUTION

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not store above 30°C. Do not freeze.

Discard oral solution 28 days after first opening.

Do not use Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution after the expiry date which is stated on the package. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION What Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution contains

The active ingredient is 20 mg of abacavir (as sulfate) in each ml of the solution.

The other ingredients are banana flavour, citric acid, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, propylene glycol, purified water, saccharin sodium, sodium citrate, sorbitol liquid (non-crystalising), strawberry flavour.



Oleg Teterov

What Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution looks like and contents of the pack

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is a clear to opalescent, yellowish, strawberry-banana flavoured liquid.

Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is supplied in a HDPE bottle (250 ml) closed with a 28 mm child-resistant PP cap with either an induction sealing FSE wad or an expanded PE wad. The bottle contains 240 ml (20 mg abacavir/ml) of solution. A 10 ml oral dosing syringe and a plastic adapter for the bottle are included in the pack.

Supplier and Manufacturer

Supplier	Manufacturer
Hetero Labs Limited 7-2-A2, Hetero Corporate Industrial Estates, Sanath Nagar Hyderabad-500 018 Andhra Pradesh India Tel: 91-40-23704923/24/25 Fax: 91-40-23704926, 23714250 Email: Sangeetha.G@heterodrugs.com	Hetero Labs Limited Unit-III, # 22-110 I.D.A., Jeedimetla Hyderabad 500 055 Andhra Pradesh India Tel: 91-40-23140377 / 78 Fax: 91-40-23140376 Email: Sangeetha.G@heterodrugs.com

For any information about this medicinal product, please contact the supplier.

This leaflet was last approved in November 2013

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site: <http://www.who.int/prequal/>.



Handwritten signature

<ALERT CARD TEXT>

SIDE 1 IMPORTANT - ALERT CARD
Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution
Carry this card with you/your child at all

Patients taking Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution may develop a hypersensitivity reaction (serious allergic reaction) which **can be life-threatening** if treatment with Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution is continued.

CONTACT YOUR DOCTOR OR HEALTH CARE PROVIDER IMMEDIATELY for advice on whether your child should stop taking Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution if:

- 1) **he/she gets a skin rash OR**
- 2) **he/she gets one or more symptoms from at least TWO of the following groups**
 - fever
 - shortness of breath, sore throat or cough
 - nausea or vomiting or diarrhoea or abdominal pain
 - severe tiredness or achiness or generally feeling ill

If your child has discontinued Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution due to this reaction, **he/she MUST NEVER TAKE** Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution or any other abacavir-containing medicine (e.g. Ziagen, Kivexa, Trizivir) again, as **within hours** one may experience a life-threatening lowering of ones blood pressure or death.

(see reverse of card)

SIDE 2

You should immediately contact your child's doctor or health care provider if you think your child is having a hypersensitivity reaction to Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution.

Write your child's doctor/health care provider's details below:

Doctor/health care provider:

Tel:

If the doctor or health care provider is not available, you must urgently seek alternative medical advice (e.g. the emergency unit of the nearest hospital).

For general information enquiries on Abacavir Sulfate 20 mg/ml oral solution, contact Hetero Labs Limited.

Tel: 91-40-23704923/24/25



Handwritten signature

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Семеновою І.В.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/15285/04/01 від 24.06.2016

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

20 мг абакавіру (у формі сульфату)/мл розчину орального

Допоміжні речовини з відомим ефектом: сорбіт, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат

Повний перелік допоміжних речовин – див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин оральний.

Розчин оральний – прозора або злегка опалесціююча жовтувата рідина з полунично-банановим запахом.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, показаний в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) інфекції у дітей (див. також розділ 4.4 щодо використання Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, і HLA-B*5701 скринінгу)

Цей продукт призначений для застосування у дітей. Проте, інформація щодо безпеки надається стосовно до проблем дорослих зі здоров'ям, таких як хвороби печінки, вагітність і лактація, для забезпечення повного доступу до всієї необхідної інформації.

4.2 Дози та спосіб застосування

Терапію має проводити лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Діти 6-тижневого віку і старше:

Кількість розчину орального (мл) в залежності від маси тіла, щоб приймати двічі в день (приблизно через 12 годин)



1 173

Кількість розчину в залежності від маси тіла (двічі в день)		
3-5.9 кг	6-9.9 кг	10-13.9 кг
3 мл	4 мл	6 мл

Діти з масою тіла 14 кг або більше, підлітки і дорослі:

Для цих груп пацієнтів доступні інші лікарські форми, що містять більшу кількість активної речовини.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, можна приймати з їжею або без (див. розділ 6.6 інструкції для застосування).

Ниркова недостатність: регулювання дози не потрібно у пацієнтів з порушенням функції нирок (див розділ 5.2).

Печінкова недостатність. Дані не доступні у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки, тому використання Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, не рекомендується, якщо не визнано за необхідне. У хворих з легкою та помірною печінковою недостатністю потрібен ретельний контроль (див. розділи 4.4 і 5.2). Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див розділ 4.3).

4.3 Протипоказання

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, протипоказаний пацієнтам

- з відомою гіперчутливістю до абакавіру або до будь-якої з допоміжних речовин (про гіперчутливість абакавіру див. розділ 4.4 та розділ 4.8)
- з тяжкою печінковою недостатністю.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Реакції гіперчутливості

У клінічному дослідженні у 3,4% пацієнтів з негативним по HLA-B*5701 статусом, які приймали абакавір, розвинулись реакції гіперчутливості.

Дослідження показали, що носіння HLA-B*5701 алелі пов'язане зі значно підвищеним ризиком розвитку реакції гіперчутливості на абакавір. У проспективному дослідженні використання перед початком лікування скринінгу на HLA-B*5701 алелі, а потім уникнення застосування абакавіру у пацієнтів з цією алеллю, значно знижує частоту виникнення реакцій гіперчутливості на абакавір. У популяціях, подібних до тих, що зараховувались в даному дослідженні, за оцінками, у від 48% до 61% пацієнтів з HLA-B*5701 алеллю будуть розвиватися реакції гіперчутливості під час курсу лікування абакавіром в порівнянні з від 0% до 4% хворих, які не мають цієї алелі.

Ці результати узгоджуються з результатами попередніх ретроспективних досліджень.

Як наслідок, скринінг на носіння HLA-B*5701 алелі рекомендується будь-якому ВІЛ-інфікованому пацієнту без попередньої експозиції абакавіром.

Повідомлялося, що загальні частоти реакцій гіперчутливості розрізняються для різних расових груп (наприклад нижче частоти в афро-американців і чорношкірих африканців). Проте, скринінг на HLA-B*5701 потрібно виконати будь-якому пацієнту, незалежно від раси. Скринінг також рекомендується перед поновленням лікування абакавіром у хворих з невідомим по HLA-B*5701 статусом, які раніше переносили абакавір (див. розділ «Керування після припинення терапії абакавіром»). Абакавір не повинні використовувати пацієнти з відомим носінням HLA-B*5701 алелі.



Лише в окремих випадках, коли немає іншого доступного терапевтичного варіанту, на основі перевірки історії лікування, переносимості лікарських засобів і резистентності, використання абакавіру може бути розглянуто. Проте, таких пацієнтів потрібно дуже ретельно контролювати на ознаки і симптоми реакцій гіперчутливості.

Для будь-якого пацієнта, якого лікують абакавіром, клінічний діагноз при підозрі на реакції гіперчутливості повинен залишатися основою прийняття клінічних рішень. Тому, навіть за відсутності HLA-B*5701 алелі, важливо, щоб остаточно припинити вживання абакавіру і не поновлювати його, якщо реакція гіперчутливості не може бути виключена на підставі клінічної картини. Це відбувається через можливість тяжкої або навіть смертельної реакції.

Нашкірне тестування не є інструментом для перспективної оцінки переносимості абакавіру в абакавір-наївних пацієнтів. Воно не було повністю оцінено для використання у звичайному клінічному керуванні пацієнтами, і не повинно використовуватися в якості заміни для генотипування на HLA-B*5701.

Клінічний опис

Реакції гіперчутливості характеризуються появою симптомів, що свідчать про поліорганні ураження. Майже всі реакції гіперчутливості матимуть лихоманку та/або висип, як частину синдрому.

Інші ознаки і симптоми можуть включати в себе дихальні ознаки і симптоми, такі як задишка, біль в горлі, кашель і аномальні рентгенівські висновки грудної клітки (переважно інфільтрати, які можуть бути локалізовані), шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, діарея або біль у животі, і може привести до неправильного діагнозу гіперчутливості як респіраторного захворювання (пневмонія, бронхіт, фарингіт), або гастроентериту. Інші ознаки або симптоми реакції гіперчутливості, які часто спостерігаються, можуть включати летаргію або нездужання і симптоми опорно-рухового апарату (біль у м'язах, рідко міоліз, артралгію).

Симптоми, пов'язані з цими реакціями гіперчутливості, погіршуються при продовженні терапії і можуть бути загрозливими для життя. Ці симптоми зазвичай зникають після припинення вживання абакавіру.

Клінічне керування

Симптоми реакцій гіперчутливості, як правило, з'являються протягом перших шести тижнів після початку лікування абакавіром, хоча ці реакції можуть з'являтися в будь-який час протягом лікування. За пацієнтами слід ретельно спостерігати, особливо протягом перших двох місяців лікування абакавіром, з консультаціями кожні два тижні.

Пацієнти, у яких діагностовано реакції гіперчутливості під час терапії, **ПОВИННІ** негайно припинити застосування Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, або будь-який інший лікарський засіб, що містить абакавір, **НЕ ПОВИННІ** НІКОЛИ бути поновлені у пацієнтів, які припинили лікування через реакції гіперчутливості. Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом годин. Це повернення зазвичай є більш тяжким, ніж первинна реакція, і може включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть.

Для того, щоб уникнути затримки в діагностиці і звести до мінімуму ризик виникнення небезпечних для життя реакцій гіперчутливості, застосування абакавіру повинно бути остаточно припинено, якщо гіперчутливість не можна виключати, навіть коли інші діагнози є можливими (захворювання органів дихання, грипоподібні захворювання, гастроентерит або реакції на інші ліки).



Необхідно дотримуватися особливої обережності тим пацієнтам, які одночасно починають лікування абакавіром та іншими лікарськими засобами, відомими, щоб викликати токсичність шкіри (наприклад, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази – ННІЗТ). Це відбувається тому, що важко розрізнити висипання, викликані цими ліками, і реакції гіперчутливості, пов'язані з абакавіром.

Керування після припинення терапії абакавіром

Якщо терапія абакавіром була припинена з будь-якої причини, і розглядається поновлення терапії, повинна бути встановлена причина припинення, щоб оцінити, чи є у пацієнта будь-які симптоми реакції гіперчутливості. Якщо реакцію гіперчутливості не можна виключити, лікування абакавіром не можна поновлювати.

Реакції гіперчутливості зі швидким початком, в тому числі небезпечні для життя реакції, виникали після поновлення лікування абакавіром у пацієнтів, які мали тільки один з ключових симптомів гіперчутливості (шкірний висип, лихоманка, гастроентерологічні, респіраторні або конституціональні симптоми, такі як млявість і погане самопочуття) до зупинки лікування абакавіром. Найбільш поширеним ізольованим симптомом реакції гіперчутливості був висип на шкірі.

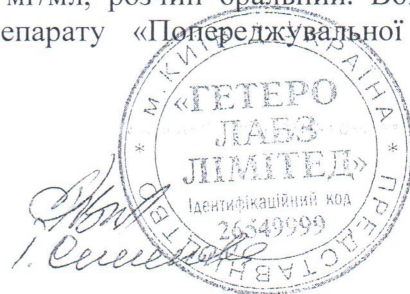
Так як в дуже рідкісних випадках реакції гіперчутливості було зареєстровано у пацієнтів, які відновили терапію, і які не мали ніяких попередніх симптомів, слід мати на увазі можливість реакції гіперчутливості, і за цими пацієнтами потрібно уважно стежити щодо цих ознак та симптомів.

Скринінг на носіння HLA B*5701 алелі рекомендується перед поновленням лікування абакавіром у хворих з невідомими HLA-B*5701 статусом, які раніше були толерантними до абакавіру. Поновлення терапії абакавіром у хворих з позитивним результатом тесту на HLA B*5701 не рекомендується, і повинно розглядатись тільки у виняткових випадках, коли потенційна користь переважає ризик, і під пильним медичним наглядом.

Необхідна інформація пацієнта

Лікарі повинні впевнитись у тому, що опікуни пацієнтів у повній мірі поінформовані стосовно такої інформації про реакції гіперчутливості:

- опікуни пацієнтів повинні бути поінформовані про можливості реакцій гіперчутливості на абакавір, що може привести до загрозливих для життя реакцій або смерті;
- опікуни пацієнтів, у яких розвиваються ознаки або симптоми, можливо, пов'язані з реакціями гіперчутливості, **ПОВИННІ ЗВЕРНУТИСЯ** лікаря пацієнта НЕГАЙНО;
- опікуни пацієнтів, що мають підвищену чутливість до абакавіру, повинні нагадати, що пацієнти ніколи не повинні приймати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, або будь-який інший лікарський засіб, що містить абакавір;
- з метою попередження повторного прийому абакавіру опікуни пацієнтів, які зазнали реакції гіперчутливості, повинні попросити повернути решту лікарського засобу, що містить абакавір, в аптеку;
- опікуни пацієнтів, які припинили лікування абакавіром з будь-якої причини, зокрема, і через можливі побічних реакцій або хвороби, повинні радити зв'язатися з лікарем пацієнта перед поновленням лікування;
- кожний опікун пацієнта повинен нагадати прочитати Листок-вкладиш для пацієнта, який міститься в упаковці препарату Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний. Вони повинні нагадати про важливість видалення з упаковки препарату «Попереджувальної карти», і необхідність тримати останню весь час при собі.



Лактоацидоз. Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким, потенційно небезпечним для життя ускладненням, пов'язаним з використанням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Кілька інших представників цього класу, як відомо, викликають лактоацидоз. У той час, як це ясно не було показано для абакавіру, асоціація не може бути виключена. Лактоацидоз може статися після кількох або більше місяців лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Пацієнти з гіперлактатемією можуть бути безсимптомними, в критичному стані, або можуть мати неспецифічні симптоми, такі як задишка, втома, нудота, блювання, діарея і болі в животі. Фактори ризику для НІЗТ-пов'язаного лактоацидозу включають жіночу стать і ожиріння. Пацієнти, коінфіковані гепатитом С та які лікуються альфа-інтерфероном та рибавірином, можуть становити більший ризик.

Пацієнтів з підвищеним ризиком слід ретельно контролювати клінічно. Скринінг на гіперлактатемію у безсимптомних пацієнтів, які отримували НІЗТ, однак, не рекомендується. Симптоматичні пацієнти зазвичай мають рівні > 5 ммоль/л і вимагають скасування всіх НІЗТ. Рівні молочної кислоти > 10 ммоль/л, як правило, вимагають невідкладної медичної допомоги.

Мітохондріальна дисфункція. Було продемонстровано *in vitro* та *in vivo*, що НІЗТ викликали різного ступеня мітохондріальні порушення. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які піддались впливу нуклеозидних інгібіторів *in utero* та/або постнатальному періоді. Головні побічні реакції, про які повідомлялося – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто є скороминущими. Були деякі повідомлення про неврологічні порушення (артеріальна гіпертонія, судоми, порушення поведінки), що виникали після застосування препарату відстрочено. Чи є неврологічні порушення тимчасовими або постійними на сьогодні невідомо. Будь-яка дитина, на яку мали вплив нуклеозидні та нуклеотидні аналоги *in utero*, навіть ВІЛ-негативна, повинна знаходитись під подальшим клінічним та лабораторним спостереженням та повинна бути обстежена щодо можливої мітохондріальної дисфункції у разі появи відповідних ознак та симптомів. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Ліподистрофія. Комбінована антиретровірусна терапія асоціюється з перерозподілом жирових відкладень на тілі (ліподистрофія) у пацієнтів з ВІЛ-хворобою. У той час як для деяких інших антиретровірусних засобів існують значні докази цієї негативної реакції, докази для абакавіру в якості збудника є слабкими; дійсно, при переході від аналогів тимідину на абакавір було показано збільшення жиру кінцівок у хворих з ліпоатрофією.

Більш високий ризик ліподистрофії був пов'язаний, наприклад, з похилим віком пацієнта, великою тривалістю антиретровірусної терапії та пов'язаних з ними порушень обміну речовин. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Слід вимірювати натще рівень сироваткових ліпідів та глюкози крові, а також належно корегувати ліпідні порушення (див. розділ 4.8).

Панкреатит. Були повідомлення про випадки панкреатиту, але причинний взаємозв'язок із лікуванням абакавіром не визначений. Лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, слід припинити негайно, якщо відбуваються клінічні ознаки, симптоми або лабораторні аномалії, які стосуються панкреатиту (див. розділ 4.8).

Інфаркт міокарда. Опубліковані перспективні, спостережні, епідеміологічні дослідження у дорослих показали зв'язок між інфарктом міокарда та використанням абакавіру. Узагальнений аналіз 26 рандомізованих контрольованих досліджень з більш ніж 5000 пацієнтів, яким було призначено абакавір, не виявлено жодного зв'язку між використанням абакавіру та ризиком інфаркту міокарда. Не існує встановленого біологічного механізму щодо пояснення потенційного збільшення ризику. Таким чином, наявні дані в цілому не доведені.



У разі застосування Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, слід вживати заходів для мінімізації всіх можливих факторів ризику (таких як куріння, артеріальна гіпертензія та гіперліпідемія).

Комбінована терапія з абакавіром: абакавір слід використовувати тільки в комбінації із зидовудином і ламівудином в лікуванні антиретровірусно-наївних пацієнтів в ситуаціях, коли режим, заснований на інгібіторах протеази (ПП) або ННІЗТ не може бути використаний. Абакавір не слід використовувати як частину потрібного комбінованого режиму, включаючи тенофовір.

Захворювання печінки. Безпека та ефективність абакавіру для лікування пацієнтів із суттєвими захворюваннями печінки не встановлені. Доступні клінічні дані з безпеки абакавіру у хворих з порушеннями в печінці є дуже обмеженими, і фармакокінетичні дані показують істотну мінливість впливу препарату в цій популяції. Тому необхідний ретельний контроль безпеки.

Немає доступних даних у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю. Очікується, що у таких пацієнтів концентрація абакавіру в плазмі крові суттєво збільшується. Таким чином, використання абакавіру у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки не рекомендується, якщо не визнано за необхідне, і вимагає ретельного моніторингу цих пацієнтів. Для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю абакавір є протипоказаним (див. розділ 4.3).

Пацієнти з хронічним гепатитом В та С, які лікуються комбінацією антиретровірусних препаратів, мають підвищений ризик тяжких та потенційно летальних печінкових побічних реакцій. У разі сумісного застосування з антивірусними препаратами для лікування гепатитів В і С слід звернутись до відповідної інформації про застосування цих лікарських засобів.

При сумісному застосуванні абакавіру та рибавіріну слід дотримуватись обережності (див. розділ 4.5).

У пацієнтів, які мали порушення функції печінки до лікування, включаючи хронічні, активні гепатити, збільшується частота виникнення порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії, і вони повинні знаходитись під наглядом згідно з існуючими стандартними рекомендаціями. У разі появи ознак прогресування хвороби печінки у таких пацієнтів слід вирішити питання про перерву в лікуванні або його припинення.

Синдром імунного відновлення. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з раніше існуючим тяжким імунodefіцитом, як правило, протягом перших кількох тижнів або місяців після початку комбінованої АРТ, може виникнути запальна реакція на асимптоматичні або залишкові опортуністичних патогени (наприклад, ЦМВ ретиніт, мікобактеріальні інфекції, пневмоцистна пневмонія) і викликати серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Лікування потрібно розпочати у разі потреби. У становленні імунного відновлення також повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним та можливий через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз. Хоча етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, збільшений індекс маси тіла), були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-хворобою та тривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтам слід рекомендувати звернутися до лікаря у разі появи у них болю в суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі.

Опортуністичні інфекції: у пацієнтів, які лікуються абакавіром або будь-якими іншими антиретровірусними препаратами, можуть розвиватися опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні залишатися під пильним клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування захворювань, пов'язаних з ВІЛ.



Передача інфекції. Не встановлено, що лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, виключає ризик передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом або шляхом передачі крові. Пацієнти повинні продовжувати використовувати відповідні запобіжні заходи для запобігання передачі ВІЛ-інфекції.

Допоміжні речовини:

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, містить метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть спричинити алергічну реакцію (можливо, відстрочену).

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, містить сорбіт. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози можуть відчувати симптоми непереносимості.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Згідно з експериментальними даними *in vitro* та загальновідомими механізмами метаболізму абакавіру, потенціал щодо опосередкованих Р450 взаємодій з іншими лікарськими засобами у абакавіру низький.

Потенційні індуктори ферментів, такі як рифампіцин, фенобарбітал та фенітоїн, можуть через їх дію на уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазу знизити концентрацію абакавіру в плазмі крові. Величина будь-яких таких ефектів, а також їх можливі клінічні наслідки, невідомі.

Етанол. Метаболізм абакавіру змінюється при одночасному прийомі етанолу, що призводить до збільшення AUC абакавіру приблизно на 41%. Ці показники не вважають клінічно значущими. Абакавір не впливає на метаболізм етанолу.

Метадон. Одночасне застосування абакавіру збільшувало середній системний кліренс метадону на 22%, можливо, через індукцію ферментів, що метаболізують лікарські засоби. Пацієнти, які отримують лікування із застосуванням метадону та абакавір повинні бути перевірені на наявність симптомів відміни і дози метадону повинні бути відповідним чином скориговані.

Ретиноїди. Ретиноїдні сполуки елімінуються за допомогою алкогольдегідрогенази. Взаємодія з абакавіром можлива, але вона не вивчалась.

Лопінавір і ритонавір. У фармакокінетичному дослідженні спільне застосування 600 мг абакавіру один раз в день з лопінавір/ритонавір 400/100 мг два рази на день призводило до зниження AUC абакавіру в плазмі на 32%. Клінічна значимість цього невідома.

Типранавір і ритонавір. Одночасне застосування абакавіру і типранавіру + ритонавіру зменшує AUC абакавіру в плазмі приблизно на 40%. Клінічна значимість цього невідома.

Рибавірин. хоча свідчення суперечливі, одночасне застосування абакавіру і рибавіріну було пов'язано із зниженою відповіддю на лікування гепатиту С препаратами, що містять рибавірин. Якщо це можливо, абакавір потрібно замінити іншим ННІЗТ (наприклад, тенофовіром) при спільному лікуванні з рибавірином.



4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю

Вагітність

Для абакавіру не повідомлялося про підвищений ризик вроджених вад (www.apregistry.com). Проте, ризики для плода не можна виключати. Лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, не слід починати під час вагітності через ризик реакції гіперчутливості на абакавір. Проте, якщо пацієнтка стає вагітною під час лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, ця терапія, яка містить абакавір, може бути продовжена, якщо вважається, що користь переважає ризик.

Годування груддю

Абакавір, імовірно, виділяється у грудне молоко годуючих матерів. Поточні рекомендації з ВІЛ і грудне вигодовування (наприклад з ВООЗ): слід проводити консультації, перш ніж консультувати пацієнтів з даного питання. Кращі варіанти можуть відрізнятися в залежності від місцевих умов.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

Ніяких досліджень щодо впливу на здатність управляти і використовувати машини не було виконано.

Проте, клінічний стан пацієнта і профіль небажаних реакцій Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, слід мати на увазі при розгляді питання про здатність пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Гіперчутливість до абакавіру (див. також розділ 4.4):

У клінічних дослідженнях у 3,4% пацієнтів з негативним по HLA-B*5701 статусом, які приймали абакавір, розвинулись реакції гіперчутливості.

Деякі з цих реакцій гіперчутливості були небезпечними для життя і призвели до летального результату, незважаючи на прийняття запобіжних заходів (див. також розділ 4.4). Ці реакції характеризуються появою симптомів, що свідчать про поліорганні ураження.

Майже всі пацієнти, у яких розвиваються реакції гіперчутливості, матимуть лихоманку і/або висипання (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки), як частину синдрому, однак реакції відбуваються і без висипу або лихоманки.

Ознаки та симптоми реакції гіперчутливості перераховані нижче. Вони були ідентифіковані або протягом клінічних досліджень або післяреєстраційного застосування. Ті, що виникали з частотою понад 10 %, виділені у тексті жирним шрифтом.

З боку шкіри

Висипання (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки)

З боку травного тракту

Нудота, блювання, діарея, болі в животі, виразки в роті

З боку дихальної системи

Задишка, кашель, біль у горлі, дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність



Різне

Пропасниця, загальмованість, нездужання, набряк, лімфаденопатія, артеріальна гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілаксія.

З боку нервової системи

Головний біль, парестезії

Гематологічні реакції

Лімфопенія

З боку печінки/підшлункової залози

Підвищений рівень показників функціональних печінкових тестів, гепатит, печінкова недостатність

З боку кістково-м'язової системи

Міалгія, поодинокі випадки міолізу, артралгія, підвищення рівня креатинфосфокінази

З боку сечовидільної системи

Підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність

Про висипання (81% проти 67% відповідно) і шлунково-кишкові прояви (70% проти 54% відповідно) частіше повідомляли у дітей у порівнянні з дорослими.

У деяких пацієнтів з реакціями гіперчутливості спочатку підозрювали гастроентерити, респіраторні захворювання (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або грипоподібні захворювання. Ця затримка в діагностиці гіперчутливості призвела до продовження терапії абакавіром або поновлення лікування, що призводить до більш тяжких реакцій гіперчутливості або смерті. Таким чином, діагноз реакції гіперчутливості завжди слід розглядати для пацієнтів, які недавно почали лікування абакавіром і які виявляють симптоми цих захворювань.

Симптоми зазвичай з'являються протягом перших шести тижнів (середній час початку – 11 діб) від початку лікування абакавіром. Ретельне медичне спостереження необхідне протягом перших двох місяців з консультаціями кожні два тижні.

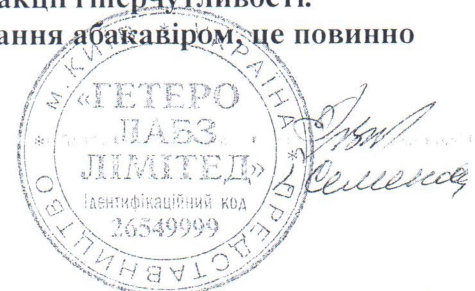
Було висловлено припущення, що переривчаста терапія може збільшити ризик розвитку клінічно значущих реакцій гіперчутливості. Отже, пацієнти повинні бути попереджені про важливість регулярного вживання абакавіру.

Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом годин. Це повернення зазвичай є більш тяжким, ніж первинна реакція, і може включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть. **Незалежно від їх HLA-B*5701 статусу, пацієнти, у яких розвиваються ці реакції гіперчутливості, повинні припинити застосування Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, і ніколи не повинні поновлювати лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір.**

Реакції гіперчутливості відбулися після поновлення лікування абакавіром у пацієнтів, які мали тільки один з ключових симптомів підвищеної чутливості до припинення вживання абакавіру. Найбільш поширеним ізольованим симптомом реакції гіперчутливості було висипання на шкірі.

У дуже рідкісних випадках реакції гіперчутливості було зареєстровано у пацієнтів, які відновили терапію, і які не мали ніяких попередніх симптомів реакції гіперчутливості.

В обох випадках, якщо прийнято рішення про поновлення лікування абакавіром, це повинно бути зроблено в умовах, коли медична допомога легко доступна.



Для багатьох інших побічних реакцій залишається нез'ясованим, пов'язані вони з прийомом абакавіру чи з іншими препаратами, які застосовуються для лікування ВІЛ-інфекцій, або є результатом захворювання.

Багато з наведених нижче симптомів (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання) виникають часто як складова частина реакції гіперчутливості на абакавір. Таким чином, пацієнтів з будь-яким з цих симптомів слід ретельно обстежити на наявність реакцій гіперчутливості. Якщо лікування абакавіром було припинено у пацієнтів через відчуття будь-якого одного з цих симптомів, і прийнято рішення про поновлення терапії препаратами, які містять абакавір, слід мати на увазі можливість реакцій гіперчутливості, і потрібно уважно стежити за ознаками і симптоми цих пацієнтів (див. розділ 4.4.). Повідомлялось про поодинокі випадки поліморфної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу, якщо не можна було виключити наявність реакції гіперчутливості до абакавіру. У таких випадках застосування препарату, що містить абакавір, слід остаточно припинити.

Наступні норми були використані для класифікації побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту не можна оцінити за наявними даними).

З боку метаболізму і травлення

Часто: анорексія

Невідомо: ліподистрофія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, резистентність до інсуліну, гіперглікемія та гіперлактатемія, лактоацидоз, як правило, пов'язані з важкою гепатомегалією і жировою дистрофією печінки.

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини:

Невідомо: остеонекроз.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

З боку травного тракту

Часто: нудота, блювання, діарея

Рідко: панкреатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання

Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

Загальні розлади

Часто: пропасниця, загальмованість, відчуття втоми

Невідомо: синдром імунного відновлення.

Зміни лабораторних показників

У контрольованих клінічних дослідженнях зміни у лабораторних показниках, пов'язані з лікуванням абакавіром, виникали нечасто, без будь-яких відмінностей у частоті їх виникнення між групою пацієнтів, які лікувались абакавіром, і контрольною групою.

Див. також розділ 4.4.



4.9 Передозування

Під час клінічних досліджень застосовувалась одноразова доза абакавіру до 1200 мг і добова доза до 1800 мг (тобто дві-три нормальні дози для дорослих) дорослим пацієнтам. Жодних несподіваних побічних ефектів при цьому не спостерігалось. У разі передозування пацієнт має перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів токсичності (див. розділ 4.8), при необхідності слід застосовувати стандартну підтримуючу терапію. Швидкість видалення абакавіру за допомогою гемодіалізу низька.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, код АТХ: J05AF06

Механізм дії: Абакавір – це НІЗТ. Він є селективним інгібітором ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Абакавір метаболізується внутрішньоклітинно до активної складової – карбовіру 5'-трифосфат (ТФ). Дослідження *in vitro* показали, що механізм його дії по відношенню до ВІЛ є інгібуванням ферменту зворотної транскриптази ВІЛ, що призводить до обриву ланцюга і переривання циклу вірусної реплікації.

Клінічна ефективність:

Дорослі:

У дорослих пацієнтів, попередньо нелікованих антиретровірусною терапією, які отримували 300 мг абакавіру двічі на добу разом з ламівудином і ефавіренцем, частка хворих з плазми РНК ВІЛ-1 ≤ 50 копій/мл на 48 тижні склала 70%, за задумом до задоволення аналізу. Було показано, що режим дозування абакавіру 600 мг один раз на день не поступається режиму по 300 мг два рази на день у нелікованих, а також у пацієнтів з помірним досвідом лікування.

Хоча клінічну перевагу абакавіру, головним чином, було продемонстровано в поєднанні з ламівудином та зидовудином, цей потрійний нуклеозидний режим більше не рекомендується в якості кращого варіанта лікування, через низьку ефективність у порівнянні з режимами, які містять ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ) або інгібітори протеази (ПІ) (див. розділ 4.4).

Діти:

Серед 45 дітей, попередньо нелікованих антиретровірусною терапією, у віці від 3 місяців до 16 років, які отримують абакавір/ламівудин в комбінації з нелфінавіром (за винятком 6 пацієнтів, які отримували тільки подвійну комбінацію НІЗТ), 56% мали рівень вірусного навантаження < 50 копій після 48 тижнів лікування. Серед 43 пацієнтів, які отримують абакавір/зидовудин в комбінації з нелфінавіром (за винятком 12 пацієнтів, які отримували тільки подвійну комбінацію НІЗТ), 44% мали рівень вірусного навантаження < 50 копій/мл через 48 тижнів.

Резистентність:

У ключових клінічних випробуваннях найбільш поширеною мутацією, які виникають у пацієнтів з невдачею лікування режимом, що містить абакавір (в тому числі і ламівудин) був M184V/I. Інші ключові мутації, що з'являються, хоча і значно рідше, включають в себе L74V і K65R. Коли відбувається разом з M184V/I, будь-яка з цих мутацій істотно знижує активність абакавіру. Присутність M184V з K65R призводить до перехресної резистентності між абакавіром, тенофовіром, диданозином і ламівудином, і M184V з L74V призводить до перехресної резистентності між абакавіром, диданозином та ламівудином. Ще одна виділена мутація, яка знижує активність абакавіру, є Y115F. Хоча TAM (M41L, D67N / G, K70R, L210W, T215F / Y, K219E / Q / N / R), як правило, не були відібрані при невдачі лікування режимом, що містить абакавір, за відсутності аналогів тимідину, наявність двох або більше разом з M184V дозволить істотно знизити активність абакавіру. Крім того, 69 прикріплений комплекс або мутація Q151M викликає високий рівень стійкості до абакавіру.



Семішов

183
11

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Абакавір швидко всмоктується після перорального введення. Абсолютна біодоступність перорального абакавіру у дорослих становить близько 83%.

Фармакокінетичні дані не доступні для Абакавіру сульфату 20 мг/мл, розчину орального, однак він розглядається як якісно, так і кількісно, по суті, такий же, як Зіаген, розчин оральний, 20 мг/мл (GlaxoSmithKline).

Їжа затримувала всмоктування і знижувала $C_{\max}$, але не впливала на загальні концентрації в плазмі (AUC). Тому Абакавіру сульфату 20 мг/мл, розчин оральний, можна приймати з їжею або без.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення, виражений об'єм розподілу був приблизно 0,8 л/кг. При застосуванні у терапевтичних дозах рівень зв'язування з білками становить ~ 49%. Дослідження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів показали гарне проникнення абакавіру в спинномозкову рідину (CSF), із співвідношенням CSF до плазми AUC між 30 до 44%.

Метаболізм

Абакавір піддається первинному метаболізму у печінці, менш ніж 2 % прийнятої дози виводиться у незміненому стані нирками. Основними шляхами метаболізму у людини є алкогольдегідрогенізація і глюкуронізація з отриманням 5'-карбонової кислоти та 5'-глюкуроніду, на частку яких припадає близько 66% від введеної дози.

Виведення

Середній час напіввиведення абакавіру становить 1,5 години. Суттєвої акумуляції після багаторазового прийому абакавіру у дозі 300 мг 2 рази на добу не відбувається. Виведення абакавіру відбувається через метаболізм печінки з подальшою екскрецією метаболітів в основному із сечею. Метаболіти та абакавір у незміненому стані у кількості приблизно 83 % прийнятої дози виводяться нирками. Решта виводяться з фекаліями.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика

У дослідженні 20 ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів, які отримують абакавір 300 мг два рази на день, після прийняття тільки однієї дози 300 мг за 24 години до періоду взяття проб, середнє геометричне кінцевого періоду внутрішньоклітинного напіввиведення карбовіру-трифосфату в стаціонарній фазі становить 20,6 годин, в порівнянні з середнім геометричним періоду напіввиведення абакавіру з плазми, яке становило в даному дослідженні 2,6 години. У перехресному дослідженні у 27 ВІЛ-інфікованих пацієнтів внутрішньоклітинні експозиції карбовіру-трифосфату були вище для режиму абакавір 600 мг один раз на день ($AUC_{24,ss} + 32 \%$, $C_{\max 24,ss} + 99 \%$ і $C_{\text{trough}} + 18 \%$) в порівнянні з режимом 300 мг два рази на день. У цілому, ці дані підтримують використання абакавіру 600 мг один раз на день для лікування ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів.

Особливі групи

Печінкова недостатність. Абакавір піддається первинному метаболізму у печінці. Фармакокінетика абакавіру була вивчена у пацієнтів з легкими печінковими порушеннями (5-6 за шкалою Чайлд – П'ю), які приймали разову дозу 600 мг. Результати дослідження показали, що було середнє збільшення в 1,89 рази AUC абакавіру і 1,58 рази періоду напіввиведення. Жодних рекомендацій щодо коригування дозування не можна надати для даної групи пацієнтів через істотну мінливість експозиції абакавіру.

Відсутні фармакокінетичні дані для пацієнтів з помірними і тяжкими печінковими порушеннями (див. розділи 4.2 та 4.4).



Ниркова недостатність. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності аналогічна пацієнтам з нормальною функцією нирок. Тому не потрібно ніякого зниження дози у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Діти. Абакавір швидко і добре всмоктується з перорального розчину при застосуванні дітям. Загальні фармакокінетичні параметри у дітей можна порівняти з дорослими, з більшою мінливістю концентрації в плазмі крові. Рекомендована доза для дітей у віці до 16 років (з масою тіла менше 37,5 кг) становить 8 мг/кг два рази на день. Це забезпечить трохи вищу середню концентрацію в плазмі у дітей, гарантуючи, що більшість досягне терапевтичної концентрації, еквівалентної 300 мг два рази на день у дорослих.

Дозування в залежності від маси тіла рекомендується для абакавіру насамперед на основі фармакокінетичного моделювання. Більш високі експозиції абакавіру можуть виникати у деяких педіатричних хворих, так як точного дозування не можна досягнути з цим підходом. Таким чином, за дітьми потрібно уважно стежити щодо токсичності абакавіру (див. розділ 4.2).

Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати використання абакавіру у дітей молодших шести тижнів.

Пацієнти літнього віку: фармакокінетика абакавіру не вивчалась у пацієнтів літнього віку (понад 65 років).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Абакавір не виявляв мутагенності в бактеріальних тестах, але показав активність в *in vitro* тестах хромосомних аберацій у лімфоцитах людини, лімфоми миші, а також *in vivo* у мікроядерному тесті. Ці результати свідчать про те, що абакавір має слабку здатність спричиняти пошкодження хромосом, як *in vitro*, так і *in vivo* при високих концентраціях.

За даними дослідження канцерогенезу на мишах і щурах, при пероральному застосуванні абакавіру спостерігалось збільшення випадків появи злоякісних і доброякісних пухлин. Злоякісні пухлини виникали у препуційних залозах самців і залозах клітора самок обох видів, і у щурів в щитовидній залозі самців і печінці, сечовому міхурі, лімфатичних вузлах і під шкірою у самок.

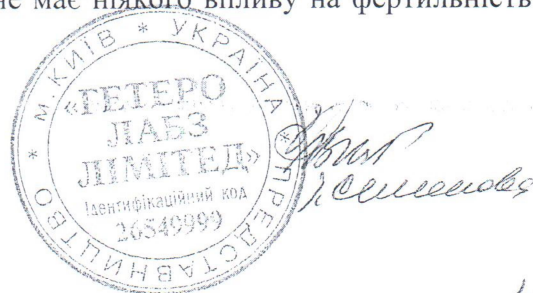
Системна експозиція на рівні відсутності ефекту у мишей і щурів була еквівалентною від 3 до 7 разів системної експозиції на організм людини під час терапії. У той час як канцерогенний потенціал в організмі людини невідомий, ці дані свідчать про те, що потенційна клінічна користь від застосування препарату переважає канцерогенний ризик у людини.

У доклінічних токсикологічних дослідженнях було показано, що при лікуванні абакавіром збільшується маса печінки у щурів і мавп. Клінічна значимість цього невідома. Немає ніяких доказів з клінічних досліджень, що абакавір є гепатотоксичним.

Помірна дегенерація міокарда в серці мишей і щурів спостерігалась після введення абакавіру протягом двох років. Системні експозиції були еквівалентні від 7 до 24 разів більші за очікувану системну експозицію в організмі людини. Не встановлено клінічної значущості цих даних.

У дослідженнях репродуктивної токсичності зменшена маса тіла плода, набряк плода, а також збільшення скелетних варіацій/пороків розвитку, ранні внутрішньоматкові смерті і мертвородження спостерігалися у щурів, але не у кроликів. Жодного висновку не можна зробити щодо тератогенного потенціалу абакавіру через цю ембріон-зародкову токсичність.

Дослідження фертильності у щурів показало, що абакавір не має ніякого впливу на фертильність чоловіків або жінок.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Допоміжні речовини

Ароматизатор банановий
Кислота лимонна
Метилпарагідроксибензоат
Пропілпарагідроксибензоат
Пропіленгліколь
Вода очищена
Сахарин натрію
Натрію цитрат
Сорбіту розчин, що не кристалізується
Ароматизатор полуничний.

6.2 Основні випадки несумісності

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

36 місяців

Не використовуйте розчин оральний через 28 днів після першого відкриття флакона.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Не зберігати вище 30°C.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Флакон з поліетилену високої щільності (HDPE) (250 мл), закритий 28 мм пластиковою кришкою з функцією захисту від дітей, або з індукційно закупореною вкладкою (FSE), або вкладкою зі спіненого поліетилену. Флакон містить 240 мл (20 мг абакавіру/мл) розчину. 10 мл шприц для перорального дозування і пластиковий адаптер для флакона входять до упаковки.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Інструкція для застосування

Шприц для перорального дозування, що поставляється з упаковкою, має використовуватись для точного вимірювання дози. При повному заповненні шприц містить 10 мл розчину.

1. Кришку флакона потрібно зняти й надійно зберігати.
2. Пластиковий адаптер потрібно втиснути в горло флакона.
3. Ковпачок шприца потрібно зняти, а шприц щільно вставити в адаптер.
4. Флакон необхідно перевернути догори дном.
5. Поршень шприца слід витягати, поки шприц міститиме повну дозу.
6. Флакон потрібно повернути у правильне положення, а шприц вийняти з адаптера.
7. Шприц необхідно помістити в рот дитини, розташувавши кінчик шприца напроти внутрішньої сторони щок. Поршень потрібно натискати повільно, даючи час проковтнути. Не тисніть занадто сильно та не впорсуйте в задню частину горла, щоб уникнути удушення.
8. Шприц та адаптер слід ретельно вимити чистою водою й дати повністю висохнути перед наступним використанням.
9. Щільно закрийте флакон кришкою.



Особливі вимоги щодо експлуатації відсутні.

Будь-які невикористаний препарат або використані матеріали потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Гетеро Лабз Лімітед,
7-2-А2, Гетеро Корпорейт
Індастріал Естейтс, Санат Нагар
Хайдерабад-500 018
Андра Прадеш
Індія
Тел: 91-40-23704923/24/25
Факс: 91-40-23704926, 23714250
Email: Sangeetha.G@heterodrugs.com

8. ВООЗ НОМЕР ПОСИЛАННЯ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

НА493

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ / ОНОВЛЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

1 листопада 2012

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Листопад 2013. Розділ 6 оновлений у лютому 2016.



**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ З ІНФОРМАЦІЄЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТА:
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА**

**Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний
абакавір (у формі сульфату)**

Прочитайте весь цей листок-вкладиш ретельно, перш ніж ваша дитина почне приймати ці ліки.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, зверніться до свого лікаря, медичного працівника або фармацевта.
- Ці ліки було прописано тільки для вашої дитини. Не передавайте їх іншим. Це може зашкодити їм, навіть якщо їх симптоми такі ж, як вашої дитини.
- Якщо ваша дитина отримує будь-які побічні ефекти, поговоріть з вашим лікарем, медичним працівником або фармацевтом. Це включає в себе будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в даному інформаційному листку. Дивіться розділ 4.

РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

У пацієнтів, які приймають Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, можуть розвинути реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції) на абакавір, які **можуть бути загрозливими для життя**, якщо лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, триває. Надзвичайно важливо прочитати інформацію про ці реакції в розділі «Попередження і запобіжні заходи» в розділі 2 цього листку-вкладишу. Існує також **Попереджувальна картка**, яка міститься в упаковці Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, щоб нагадати вам, і медичному персоналу про гіперчутливість на абакавір. Цю картку потрібно забрати і зберігати весь час при собі.

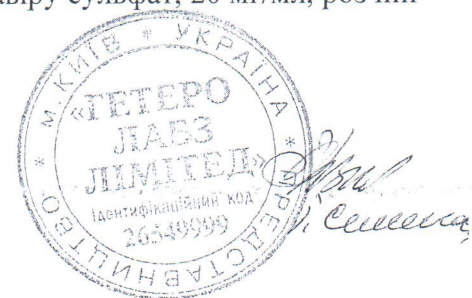
НЕГАЙНО ЗВЕРНІТЬСЯ ДО ЛІКАРЯ ВАШОЇ ДИТИНИ АБО МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА за порадою про те, чи ваша дитина повинна припинити прийом Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, якщо:

- 1) у нього/неї виник висип на шкірі **АБО**
- 2) у нього/неї виник один або більше симптомів не менше як із ДВОХ наведених нижче груп
 - гаряча
 - задишка, біль у горлі або кашель
 - нудота або блювання, або діарея, або біль у животі
 - різка слабкість або втомлюваність, або погане загальне самопочуття

Якщо ваша дитина припинила лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, через реакцію гіперчутливості, **ВІН/ВОНА НЕ ПОВИННІ НІКОЛИ ЗАСТОСОВУВАТИ** Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, або будь-який інший препарат, що містить абакавір (наприклад Зіаген, Кібекса, Тризівір) повторно, оскільки **протягом кількох годин** у вашої дитини може розвинути небезпечне для життя зниження артеріального тиску або смерть.

У цьому листку-вкладиші:

1. Що таке Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, і для чого він використовується
2. Що ви повинні знати, перш ніж ваша дитина прийматиме Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний
3. Як приймати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний
6. Вміст упаковки та інша інформація



188
16

1. ЩО ТАКЕ АБАКАВІРУ СУЛЬФАТ, 20 МГ/МЛ, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ, І ДЛЯ ЧОГО ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ

Абакавір належить до групи протівірусних препаратів, також відомих як антиретровірусні, під назвою нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ). Вони використовуються для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Абакавір використовується в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції. Він зменшує кількість ВІЛ в організмі, і тримає його на низькому рівні. Він також збільшує кількість CD4 клітин. CD4-клітини є типом білих кров'яних клітин, який грає важливу роль в підтримці здорової імунної системи, щоб допомогти боротися з інфекцією. Відповідь на лікування абакавіром змінюється між пацієнтами. Лікар вашої дитини або медичний працівник буде контролювати ефективність лікування.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, може поліпшити стан вашої дитини, але це не засіб від ВІЛ-інфекції. ВІЛ-інфекція являє собою захворювання, яке передається через контакт з кров'ю або при статевому контакті з інфікованою людиною. При лікуванні Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, не було показано виключення ризику передачі ВІЛ-інфекції іншим особам статевим шляхом або шляхом передачі крові. Тому відповідні запобіжні заходи потрібно продовжувати вживати, щоб не передати вірус іншим людям.

Цей продукт призначений для використання у дітей. Інформація з безпеки щодо використання у дорослих також надається.

2. ЩО ВИ ПОВИННІ ЗНАТИ, ПЕРШ НІЖ ВАША ДИТИНА ПРИЙМАТИМЕ АБАКАВІРУ СУЛЬФАТ, 20 МГ/МЛ, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ

Вашій дитині не потрібно давати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, якщо:

- він/вона є алергічною (гіперчутливою) до активної речовини абакавір, який також входить до інших лікарських засобів, наприклад, Зіаген, Ківекса і Тризивір.
- він/вона є алергічною до будь-якого іншого інгредієнта Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального (див. розділ 6, "Що Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, містить")
- він / вона має серйозні захворювання печінки

Попередження і запобіжні заходи

Важливо, щоб лікар вашої дитини або медичний працівник знали про всі симптоми, навіть якщо ви думаєте, що вони не пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

Реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції)

У клінічних випробуваннях у приблизно 3-4 на кожні 100 пацієнтів, які отримували абакавір, які не мають гену, названий HLA-B*5701, розвинулись реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції).

Люди з генетичним варіантом, називаємим HLA-B*5701, більш імовірно, матимуть реакції гіперчутливості на абакавір. Проте, навіть якщо ваша дитина не має такого варіанту гена, все-таки можна отримати цю реакцію. Якщо ви знаєте, що ваша дитина має цей варіант гена, обов'язково повідомте про це лікаря або медичного працівника.



Найбільш поширеними симптомами реакцій гіперчутливості на абакавір є гарячка і висип на шкірі. Інші ознаки або симптоми, які часто спостерігаються, включають нудоту, блювання, пронос, болі в животі і сильну втому. Інші симптоми можуть включати суглобові або м'язові болі, набряк шії, задишка, біль в горлі, кашель і головний біль. Іноді можуть виникати запалення очей (кон'юнктивіт), виразки в роті або низький кров'яний тиск.

Симптоми цих алергічних реакцій можуть статися в будь-який час під час лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним. Проте, якщо вони виникають, як правило, це відбувається протягом перших шести тижнів лікування. Симптоми погіршуються при продовженні лікування і можуть бути небезпечним для життя, якщо лікування триває.

НЕГАЙНО ЗВЕРНІТЬСЯ ДО ЛІКАРЯ ВАШОЇ ДИТИНИ АБО МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА за порадой про те, чи він/вона повинні припинити прийом Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, якщо:

- 1) у вашої дитини виник висип на шкірі АБО
- 2) у вашої дитини виник один або більше симптомів не менше як із ДВОХ наведених нижче груп
 - гарячка
 - задишка, біль у горлі або кашель
 - нудота або блювання, або діарея, або біль у животі
 - різка слабкість або втомлюваність, або погане загальне самопочуття.

Якщо ваша дитина припинила лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, через реакцію гіперчутливості, **ВІН/ВОНА НЕ ПОВИННІ НІКОЛИ ЗАСТОСОВУВАТИ** Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, або будь-який інший препарат, що містить абакавір (наприклад Зіаген, Ківекса, Тризивір) повторно, оскільки **протягом кількох годин** може розвинути небезпечне для життя зниження артеріального тиску або смерть.

Якщо ваша дитина припинила приймати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, з якої-небудь причини, зокрема, через побічні ефекти або інші хвороби, важливо, що ви звернете до лікаря або медичного працівника перед поновленням лікування. Лікар або медичний працівник буде перевіряти, чи можуть бути пов'язані будь-які симптоми з цією алергічною реакцією. Якщо лікар або медичний працівник вважає, що існує ймовірність того, що вони були пов'язані між собою, вас проінструктують **ніколи не давати дитині знову Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, або будь-який інший лікарський засіб, що містить абакавір (наприклад Зіаген, Ківекса, Тризивір).** Важливо, що ви будете дотримуватися цих порад.

Іноді небезпечні для життя реакції гіперчутливості мали місце, коли лікування абакавіром було поновлено у пацієнтів, які повідомили **тільки один** із симптомів на попереджувальній картці перед припиненням лікування.

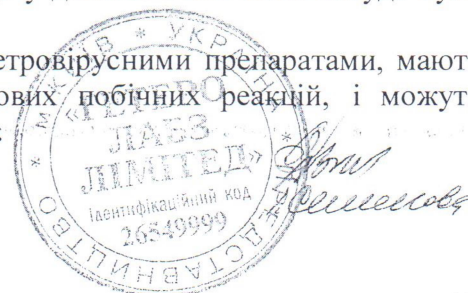
У дуже рідкісних випадках повідомлялося про гіперчутливість, коли лікування абакавіром було поновлено у пацієнтів, які **не мали будь-яких симптомів** гіперчутливості до припинення лікування.

Якщо ваша дитина є гіперчутливою до абакавіру, ви повинні повернути весь невикористаний Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, для утилізації. Запитайте лікаря, медичного працівника або фармацевта для поради.

Захворювання печінки

Перед тим як ваша дитина використовуватиме Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, ви повинні були сказати лікареві або медичному працівнику, якщо у дитини є або коли-небудь було захворювання печінки (наприклад гепатит).

Пацієнти з хронічним гепатитом В та С, які лікуються антиретровірусними препаратами, мають підвищений ризик тяжких та потенційно летальних печінкових побічних реакцій, і можуть знадобитися аналізи крові, щоб контролювати функцію печінки.



Лактоацидоз

Жінки, особливо з дуже надмірною вагою, а також пацієнти із захворюваннями печінки можуть бути більш схильні до ризику отримати рідкісний, але серйозний побічний ефект під назвою лактоацидоз – накопичення молочної кислоти в організмі. При виникненні лактоацидоз, як правило, розвивається після декількох місяців лікування. Глибоке швидке дихання, сонливість і неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання і болі в животі, може вказувати на розвиток цього стану (дивись розділ 3). У той час як дитина проходить курс лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, лікар або медичний працівник буде стежити за будь-якими ознаками лактоацидозу.

Розподіл жиру

Перерозподіл, накопичення або втрата жиру може виникнути у пацієнтів, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію. Зверніться до лікаря або медичного працівника, якщо ви помітили зміни у формі тіла вашої дитини.

Синдром імунного відновлення

У деяких пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції (СНІД) та опортуністичними інфекціями в анамнезі ознаки та симптоми запалення від попередніх інфекцій можуть відбутися незабаром після початку анти-ВІЛ лікування. Вважається, що ці симптоми обумовлені поліпшенням імунної відповіді організму, що дозволяє організму боротися з інфекціями, які, можливо, були присутні раніше без очевидних симптомів. Якщо ви помітили будь-які симптоми інфекції, негайно повідомте про це лікаря або медичного працівника. На додаток до опортуністичних інфекцій, аутоімунні захворювання (стан, який виникає, коли імунна система атакує здорові тканини тіла) також можуть статися після того, як ви почнете приймати ліки для лікування вашої ВІЛ-інфекції. Аутоімунні захворювання можуть статися через багато місяців після початку лікування. Якщо ви помітили будь-які симптоми інфекції або інші симптоми, такі як м'язова слабкість, слабкість, що починається в руках і ногах і рухається вгору у напрямку до стовбура тіла, прискорене серцебиття, тремор або гіперактивність, будь ласка, повідомте про це лікаря негайно для необхідного лікування.

Проблеми з кістками

У деяких пацієнтів, які приймають комбіновану антиретровірусну терапію може розвинутися захворювання кісток під назвою остеонекроз (смерть кісткової тканини). Ризик розвитку цього захворювання може бути вище, наприклад, коли імунна система сильно скомпрометована або коли регулярно вживати алкоголь.

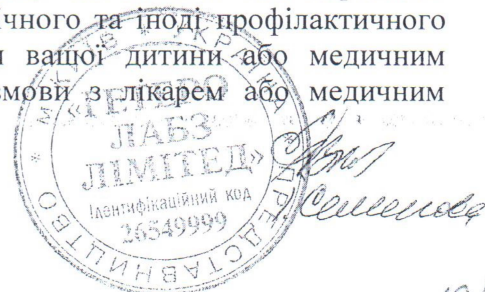
До сих пір це захворювання було зареєстровано в основному у дорослих. Проте, якщо ваша дитина зауважила ригідність суглобів, біль (особливо стегна, коліна і плеча) і труднощі в русі, інформуйте лікаря або медичного працівника.

Серцевий напад

На підставі даних у дорослих не можна виключати, що абакавір може бути пов'язаний з підвищеним ризиком серцевого нападу. Якщо у вас є проблеми з серцем, курите або страждаєте від захворювань, які збільшують ризик серцево-судинних захворювань, таких як високий кров'яний тиск і діабет, лікар повинен бути поінформований.

Загальне

Дитина повинна буде приймати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, щодня. Ці ліки допомагають контролювати стан, але це не засіб від ВІЛ-інфекції. У вашої дитини можуть продовжувати розвиватись інші інфекції та інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією (наприклад, опортуністичні інфекції). Це потребуватиме специфічного та іноді профілактичного лікування. Ви повинні бути в постійному контакті з лікарем вашої дитини або медичним працівником. Не припиняйте давати ліки без попередньої розмови з лікарем або медичним працівником.



Інші лікарські засоби і Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

Розкажіть, будь ласка, лікарю вашої дитини, медичному працівнику або фармацевту, якщо дитина приймає або недавно приймала будь-які інші ліки, включаючи ліки, які продаються без рецепта.

Сумісне введення абакавіру і рибавіріну не рекомендується через можливу зниженою відповіддю на лікування гепатиту препаратами, що містять рибавірин.

Кількість абакавіру у вашій крові може бути змінена шляхом супутнього використання з:

- алкоголь
- лікарські засоби, пов'язані з пероральним вітаміном А, наприклад, ізотретиноїн (для терапії акне)
- рифампіцин (ліки для лікування туберкульозу)
- фенобарбітал і фенітоїн (лікарські засоби для лікування судом)
- лопінавір з ритонавіром, типранавір з ритонавіром (інші антиретровірусні препарати)

Оскільки абакавір збільшує швидкість, при якій метадон видаляється з організму, пацієнти, що приймають метадон, будуть перевірятися на наявність будь-яких симптомів відміни, і, можливо, їх доза метадону зміниться.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, з їжею і напоями

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, можна приймати з їжею або без їжі.

Вагітність і годування груддю

Вагітні або жінки-годувальниці не повинні приймати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, якщо спеціально не призначено лікарем.

Якщо пацієнтка, яка приймає абакавір, стає вагітною, вона повинна негайно повідомити свого лікаря або медичного працівника.

Абакавір, активна речовина в цьому препараті, ймовірно, буде знайдений в людському грудному молоці.

Якщо мати зацікавлена в годуванні грудьми своєї дитини, вона повинна обговорити ризики і вигоди з своїм лікарем або медичним працівником.

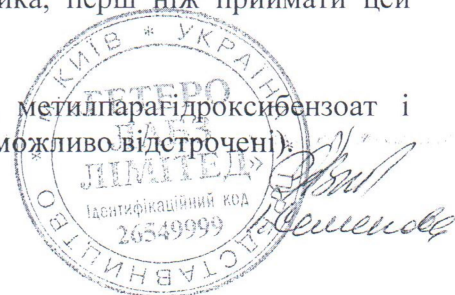
Керування транспортними засобами і використання машин

Ніяких досліджень про вплив абакавіру на здатність керувати транспортними засобами і машинами не було виконано. Проте, стан здоров'я і можливі побічні ефекти абакавіру слід брати до уваги, перш ніж розглядати водіння або з використанням машин.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, містить сорбітол, метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат.

Ці ліки містять підсолоджувач сорбіт. Якщо вам сказав ваш доктор, що у вас є непереносимість деяких цукрів, зверніться до свого лікаря або медичного працівника, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, також містить метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть викликати алергічні реакції (можливо відстрочені).



3. ЯК ПРИЙМАТИ АБАКАВІРУ СУЛЬФАТ, 20 МГ/МЛ, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ

Завжди приймайте Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, в точності, як сказав вам ваш лікар, медичний працівник або фармацевт. Перевірте з вашим лікарем, медичним працівником або фармацевтом, якщо ви не впевнені.

Діти 6-тижневого віку і старше:

Кількість розчину в залежності від маси тіла, щоб приймати двічі в день (приблизно через 12 годин).

Маса тіла	Рекомендована кількість	
	вранці	ввечері
3 - 5.9 кг	3 мл	3 мл
6 - 9.9 кг	4 мл	4 мл
10 -13.9 кг	6 мл	6 мл

Діти з масою тіла 14 кг або більше, підлітки і дорослі:

Для цих груп пацієнтів доступні інші лікарські форми, що містять більшу кількість активної речовини.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, можна приймати з їжею або без їжі.

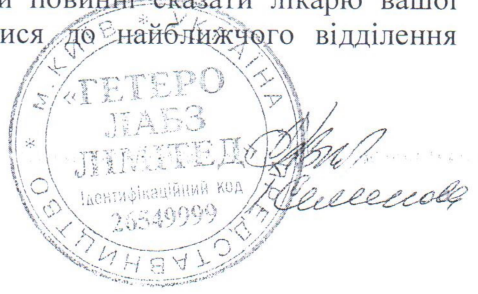
Як виміряти дозу і приймати ліки

Використовуйте шприц для перорального дозування, який поставляється з упаковкою, для точного вимірювання дози. При повному заповненні шприц містить 10 мл розчину.

1. **Зніміть кришку флакона.** Зберігайте її надійно.
2. Тримайте флакон щільно. **Вставте пластиковий адаптер в горловину флакона.**
3. Зніміть ковпачок шприца. Зберігайте його надійно і **вставте шприц щільно в адаптер.**
4. Переверніть флакон догори дном.
5. **Витягуйте поршень шприца,** поки шприц міститиме повну дозу.
6. Поверніть флакон у правильне положення. **Вийміть шприц** з адаптера.
7. **Помістіть шприц в рот дитини,** розташувавши кінчик шприца напроти внутрішньої сторони щоки вашої дитини. **Повільно натискайте на поршень,** даючи час проковтнути. **Не тисніть** занадто сильно і не впорскуйте рідину в задню частину горла вашої дитини, інакше він/вона може задихнутися.
8. **Візьміть шприц і адаптер і ретельно промийте** їх чистою водою. Нехай вони повністю висохнуть, перш ніж використовувати їх знову.
9. **Закрийте флакон щільно кришкою.**

Якщо прийняли більше Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, ніж потрібно

Якщо ваша дитина випадково прийняла надто багато ліків, ви повинні сказати лікарю вашої дитини, медичному працівнику або фармацевту, або звернутися до найближчого відділення невідкладної допомоги лікарні для подальших консультацій.



Якщо ви забули дати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

Важливо не пропускати дози Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального. Якщо ви забули дати дозу ліків вашої дитини, і звернули увагу на це протягом 6 годин, дайте пропущену дозу якомога швидше. Дайте наступну чергову дозу відповідно до графіка. Якщо ви помітили пізніше, дайте нормальну дозу дитині, коли повинна бути наступна. Не давайте подвійну дозу, щоб компенсувати забуті дози. Важливо давати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, регулярно, так як нерегулярне дозування може збільшити ризик реакцій гіперчутливості.

Якщо припинили приймати Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

Оскільки ці ліки контролюють і не виліковують стан вашої дитини, дитина, як правило, повинна приймати їх постійно. Ви не повинні припиняти лікування, якщо тільки лікар або медичний працівник не скаже вам.

Якщо у вас є які-небудь додаткові питання щодо використання даного продукту, зверніться до лікаря, медичного працівника або фармацевта.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Як і всі лікарські засоби, Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, може викликати побічні ефекти, хоча і не у всіх. При лікуванні ВІЛ-інфекції не завжди можна сказати, чи є деякі з небажаних ефектів, які відбуваються, викликаними Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, чи іншими лікарськими засобами, які приймаються в той же час, або ВІЛ-інфекцією. З цієї причини дуже важливо, щоб ви інформували лікаря або медичного працівника про будь-які зміни в стані здоров'я вашої дитини.

У клінічних випробуваннях у приблизно 3-4 на кожні 100 пацієнтів, які отримували абакавір, які не мають ген, названий HLA-B*5701, розвинулись реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції).

Це описано в розділі «Попередження і запобіжні заходи» в розділі 2 цього листка-вкладиша. Важливо, щоб ви прочитали і зрозуміли інформацію про ці серйозні реакції.

Нижче наведено перелік побічних ефектів, в основному, на підставі даних дорослих пацієнтів.

Часті побічні ефекти (більше, ніж 1 з кожних 100 пацієнтів):

- висип на шкірі (без будь-якої іншої хвороби)
- нудота, блювання, діарея
- головний біль
- гарячка
- млявість, втома, втрата апетиту.

Рідкі побічні ефекти (від 1 на 1000 і 1 на 10 000 пацієнтів):

- запалення підшлункової залози (панкреатит).

Дуже рідкі побічні ефекти (менш ніж 1 на 10 000 пацієнтів):

серйозні шкірні реакції з висипом і пухирями, потенційним лущенням шкіри і слизових оболонок (еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).



Частота невідома:

Наступні побічні ефекти були зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікування лікарськими препаратами групи НІЗТ, до якої також належить абакавір. Проте, оцінка частоти цих ефектів недоступна:

- Лактоацидоз (накопичення молочної кислоти в організмі, що може привести до дегідратації і коми). Глибоке, швидке дихання, сонливість, і неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання і болі в животі, можуть вказувати на розвиток лактоацидозу.
- зміни у формі тіла через зміни в розподілі жиру. Вони можуть включати в себе втрату жиру з ніг, рук і обличчя, збільшення жиру в області черевної порожнини (живіт) і навколо внутрішніх органів, збільшення грудей і жирових грудочок на задній частині шиї («горб буйвола»). Причина та довгострокові наслідки для здоров'я цих умов не відомі в цей час.
- збільшення молочної кислоти і цукру в крові, збільшення жирів в крові
- остеонекроз (смерть кісткової тканини)
- синдром імунного відновлення (див. «Попередження і запобіжні заходи» в розділі 2).

Якщо який-небудь з побічних ефектів стає серйозним, або якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, не перераховані в даному інформаційному листку, будь ласка, повідомте лікаря, медичного працівника або фармацевта.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ АБАКАВІРУ СУЛЬФАТ, 20 МГ/МЛ, РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ

Зберігайте ці ліки поза зоною уваги і досяжності дітей.

Не зберігати вище 30°C. Не заморозувати.

Не використовуйте розчин оральний через 28 днів після першого відкриття флакона.

Не використовуйте Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Термін придатності відноситься до останнього дня того місяця.

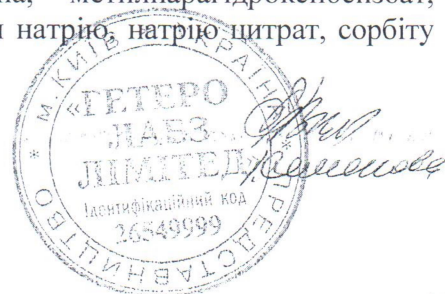
Не викидайте будь-які ліки через стічні води або побутові відходи. Запитайте Вашого фармацевта, як викинути ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. ВМІСТ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Що містить Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

Активний інгредієнт – 20 мг абакавіру (у формі сульфату) в кожному мл розчину.

Інші інгредієнти: ароматизатор банановий, кислота лимонна, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, пропіленгліколь, вода очищена, сахарин натрію, натрію цитрат, сорбіту розчин, що не кристалізується, ароматизатор полуничний.



Який має вигляд Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, і вміст упаковки

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, – прозора або злегка опалесціююча жовтувата рідина з полунично-банановим запахом.

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, поставляється у флаконі з поліетилену високої щільності (HDPE) (250 мл), закритому 28 мм пластиковою кришкою з функцією захисту від дітей, або з індукційно закупореною вкладкою (FSE), або вкладкою зі спіненого поліетилену. Флакон містить 240 мл (20 мг абакавіру/мл) розчину. 10 мл шприц для перорального дозування і пластиковий адаптер для флакона входять до упаковки.

Постачальник і Виробник

Постачальник	Виробник
Гетеро Лабз Лімітед 7-2-А2, Гетеро Корпорейт Індастріал Естейтс, Санат Нагар Хайдерабад -500 018 Андра Прадеш Індія Тел: 91-40-23704923/24/25 Факс: 91-40-23704926, 23714250 Email: Sangeetha.G@heterodrugs.com	Гетеро Лабз Лімітед Юніт -ІІІ, # 22-110 І.Д.А., Джидіметла Хайдерабад 500 055 Андра Прадеш Індія Тел: 91-40-23140377 / 78 Факс: 91-40-23140376 Email: Sangeetha.G@heterodrugs.com

Для отримання будь-якої інформації про цей лікарський засіб, будь ласка, зверніться до постачальника.

Цей листок-вкладиш було востаннє затверджено у листопаді 2013

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): <http://www.who.int/prequal/>.



2544

<ТЕКСТ ПОПЕРЕДЖУВАЛЬНОЇ КАРТКИ>

СТОРОНА 1 ВАЖЛИВО – ПОПЕРЕДЖУВАЛЬНА КАРТКА

Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний

Носіть цю картку з собою/вашою дитиною весь час

У пацієнтів, які приймають Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, можуть розвинутися реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції), які **можуть бути загрозливими для життя**, якщо лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, триває.

НЕГАЙНО ЗВЕРНІТЬСЯ ДО ВАШОГО ЛІКАРЯ АБО МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА за порадою про те, чи ваша дитина повинна припинити прийом Абакавіру сульфату, 20 мг/мл, розчину орального, якщо:

1) у нього/неї виник висип на шкірі **АБО**

2) у нього/неї виник один або більше симптомів не менше як із **ДВОХ** наведених нижче груп

- гаряча
- задишка, біль у горлі або кашель
- нудота або блювання, або діарея, або біль у животі
- різка слабкість або втомлюваність, або погане загальне самопочуття

Якщо ваша дитина припинила лікування Абакавіру сульфатом, 20 мг/мл, розчином оральним, через цю реакцію, **він/вона НЕ ПОВИННІ НІКОЛИ ЗАСТОСОВУВАТИ** Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, або будь-який інший препарат, що містить абакавір (наприклад Зіаген, Ківекса, Тризівір) повторно, оскільки **протягом кількох годин** може розвинути небезпечне для життя зниження артеріального тиску або смерть.

(див. зворотню сторону картки)

СТОРОНА 2

Ви повинні негайно зв'язатися лікарем вашої дитини або медичним працівником, якщо ви думаєте, що ваша дитина відчуває реакцію гіперчутливості на Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний.

Напишіть нижче деталі лікаря вашої дитини/медичного працівника:

Лікар/медичний працівник:

Тел:

Якщо лікаря або медичного працівника немає в наявності, ви повинні терміново звернутися за альтернативною медичною консультацією (наприклад відділення невідкладної допомоги найближчої лікарні).

Щодо інформації із загальних питань про Абакавіру сульфат, 20 мг/мл, розчин оральний, зверніться до Гетеро Лабз Лімітед.

Тел: 91-40-23704923/24/25

