

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİAGEN oral solüsyon 300 mg/15 ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mililitrede 20 mg abakavir içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol	492 mg/ml
Metil parahidroksi benzoat (E218)	1.5 mg/ml
Propil parahidroksi benzoat (E216)	0.18 mg/ml
Propilen glikol	50.0 mg/ml

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Berrak-sarımsı görünümlü, çilek/muz aromalı aköz solüsyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

≥ 25 kg olan adolesanlar çocuk ve erişkinlerde: Önerilen ZİAGEN dozu günde 600 mg'dır. Bu, günde 2 kez 300 mg (15 ml) veya günde 1 kez 600 mg (30 ml) şeklinde verilebilir.

≥ 3 aylık ve <25 kg olan çocuklar: Önerilen doz, günde iki kez 8 mg/kg'dır. Maksimum doz günde iki kez 300 mg olmalıdır.

Uygulama şekli:

ZİAGEN yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda ZİAGEN için doz ayarlamasına gerek yoktur (*bkz.* Farmakokinetik özellikleri).

Bununla beraber, son evre böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur. Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda doz önerilerinde bulunulamaz. Orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda veriler mevcut olmadığından gerekli olmadıkça abakavir kullanımı önerilmez. ZİAGEN hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda kullanılırsa yakın takip gereklidir ve mümkünse abakavir plazma düzeylerinin takibi önerilmektedir (*bkz.*, bölüm 5.2). Abakavir şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (*bkz.*, bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon: 3 aylıktan küçük çocuklar: Bu yaş grubundaki çocuklarda ZİAGEN kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır (*bkz.* Farmakokinetik özellikleri).

Geriatrik popülasyon: 65 yaş üstü hastalarda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Abakavir kullanımı, abakavire veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık (*bkz.* İstenmeyen etkiler):

Abakavir kullanan hastalarda, ateş ve/veya döküntü ve çoklu organ tutulumunu işaret eden diğer semptomlarla tanımlanan, aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) riski vardır. Abakavir kullanımı sırasında, eğer uygun bir şekilde tedavi edilmezse bazıları yaşamı tehdit eden ve nadir olgularda fatal seyreden ADR'ler gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda, abakavir kullanan hastaların yaklaşık %5'inde, çok seyrek vakalarda ölüm dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir.

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

Bu nedenle aşağıda belirtilenlere mutlaka uyulmalıdır:

- Tedaviye başlanmadan önce HLA-B*5701 alleli durumu belgelenmelidir.
- ZİAGEN, HLA-B*5701 alleli durumu pozitif olan hastalarda ya da HLA-B*5701 durumu negatif olmakla birlikte daha evvel abakavir içeren bir rejim (örneğin Trizivir ve Triumeq gibi) kullanılması sırasında abakavir ADR'den şüphelenilen hastalarda, abakavir asla başlanmamalıdır.
- HLA-B*5701 alleli bulunmasa bile, eğer bir ADR'den şüpheleniliyorsa, ZİAGEN geçilmeksizin kesilmelidir. Aşırı duyarlılık başladıktan sonra ZİAGEN tedavisinin kesilmesinde geçikme yaşamı tehdit eden bir reaksiyonla sonlanabilir.

- Bir ADR'den şüphelenilmesi nedeni ile ZİAGEN tedavisi kesildikten sonra, ZİAGEN ya da abakavir içeren başka her hangi bir ilaç (örneğin Trizivir ve Triumeq gibi) asla yeniden başlanmamalıdır.
- Şüpheli bir abakavir-ADR'yi takiben abakavir içeren ürünlerin yeniden başlatılması, semptomların, hızla, saatler içinde geri dönmesi ile sonlanabilir. Bu nüks genellikle başlangıç tablosuna göre daha ağırdır ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve ölüm tabloya dahil olabilir.
- Şüpheli bir abakavir-ADR durumunda hastanın abakavire yeniden başlanmasını önlemek için, hastaya kalan ZİAGEN tabletlerini imha etmesi söylenmelidir.

Abakavir ADR'nin Klinik Tanımı

Abakavir-ADR, klinik çalışmalar yoluyla ve pazarlama sonrası takip sırasında oldukça iyi tanımlanmıştır. Her ne kadar bu reaksiyonlar tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilirse de, aşırı duyarlılık reaksiyonu semptomları, genellikle abakavir tedavisinin başlanmasından itibaren altı hafta içinde (başlangıçtan itibaren ortanca süre 11 gün) ortaya çıkarlar.

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

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

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

Laktik asidoz

Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkili laktik asidoz bildirilmiştir. Erken semptomlar (semptomatik hiperlaktatemi) benign sindirim semptomları (bulantı, kusma ve karın ağrısı), spesifik olmayan bitkinlik, iştah kaybı, kilo kaybı, solunum semptomları (hızlı ve/veya derin soluma) veya nörolojik semptomları (motor güçsüzlük dahil) içerir.

Laktik asidoz yüksek mortaliteye sahip olup, pankreatit, karaciğer yetmezliği veya renal yetmezlik ile ilişkilendirilebilir.

Laktik asidoz genellikle tedavi ile birkaç aydan sonra meydana gelmiştir.

Nükleozid analogları ile tedavi semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya hızla artan aminotransferaz düzeyleri durumunda bırakılmalıdır.

Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı ve hepatik steatoz için bilinen diğer risk faktörleri (belli tıbbi ürünler ve alkol dahil) olan bir hastaya nükleozid analogları uygulanırken (özellikle obez kadınlar) dikkat gösterilmelidir. Hepatit C ko-enfeksiyonu olan ve alfa interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hastalar özel bir risk teşkil edebilir.

Artmış risk taşıyan hastalar yakından izlenmelidir.

Yağın yeniden dağılımı

HIV hastalarında, kombinasyon antiretroviral tedavisi, vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile iliskilendirilmiştir. Bu olayların uzun dönemli sonuçları halen bilinmemektedir. Mekanizması hakkındaki bilgi eksiktir. Viserel lipomatoz ile proteaz inhibitörleri (PI'lar) ve lipoatrofi ile nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) arasında bağlantı olduğu hipotezi öne sürülmüştür. İleri yaş gibi ayrı faktörler ile ve daha uzun antiretroviral tedavi süresi ve bununla ilişkili metabolik bozukluklar gibi ilaç ilişkili faktörler ile daha yüksek lipodistrofi riski arasında ilişki kurulmuştur. Klinik muayene, yağ yeniden dağılımının fiziksel belirtilerinin değerlendirilmesini içermelidir. Açlık lipit ve kan glukozu ölçümlerinin yapılması düşünülmelidir. Lipit bozuklukları, klinik duruma uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

İmmün rekonstitüsyon sendromu

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV'le enfekte hastalarda, antiretroviral tedaviye (KART) başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişerek, ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar KART'ye başladıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlemlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) pnömonisidir. Bütün enflamatuvar semptomlar gecikmeden değerlendirilmeli ve gerekli durumda tedavi başlanmalıdır. İmmün rekonstitüsyon ile birlikte otoimmün hastalıkların da (örn. Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain-Barre sendromu) meydana geldiği bildirilmiştir. Ancak, bu bildirilen hastalıkların başlama zamanı çeşitlilik gösterebilir. ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra da meydana gelebilir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

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

Enfeksiyon bulaşması

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

Miyokard enfarktüsü

Gözlemsel çalışmalar miyokard enfarktüsü ve abakavir kullanımı arasında bir ilişkiyi göstermiştir. Bu çalışmalar başlıca antiretroviral deneyimi olan hastalarda yürütülmüştür. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler kısıtlı sayıda miyokard enfarktüsünü göstermiş olup, riskte küçük bir artışı göz ardı ettirememiştir. Genelde gözlemsel kohortlar ve randomize çalışmalardan elde edilen veriler bir miktar tutarsızlık gösterdiğinden, abakavir tedavisi ve miyokard enfarktüsü riski arasında nedensel bir ilişki ne doğrulanabilir ne de elenebilir. Bugüne kadar, riskte potansiyel bir artışı açıklayacak biyolojik bir mekanizma belirlenmemiştir. **ZIAGEN** reçete edilirken tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örn., sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi) en aza indirmek için gereken yapılmalıdır.

Mitokondrial disfonksiyon

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

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

Pankreatit

Pankreatit bildirilmiştir fakat abakavir tedavisi ile nedensel ilişkisi kesinleşmemiştir.

Üçlü nükleozid tedavisi:

Viral yükü fazla olan hastalarda (>100,000 kopya/ml) abakavir, lamivudin ve zidovudin üçlü kombinasyonunun seçiminde dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Virolojik başarısızlık oranının yüksek olduğuna ve abakavirin tenofovir disoproksil fumarat ve lamivudin ile günde bir kullanım rejiminde erken evrede direnç gelişimine ilişkin bildirimler mevcuttur.

Karaciğer hastalığı

ZİAGEN'in güvenilirlik ve etkililiği belirgin karaciğer hastalığı olan hastalarda saptanmamıştır. ZİAGEN şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

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

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. Bununla birlikte, bu hasta popülasyonunda ilaç maruziyetinin önemli farklılıklar göstermesi nedeniyle doz azaltılması konusunda kesin bir öneri geliştirilmesi mümkün değildir (bkz. bölüm 5.2). Hepatik bozukluğu olan hastalarda abakavirin klinik güvenilirlik verisi sınırlıdır. Bazı hastalarda maruziyette (EAA) artış potansiyeli yakın izlem gerektirir. Orta derecede ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda veri bulunmamaktadır. Abakavirin plazma konsantrasyonlarının bu hastalarda oldukça artması beklenmektedir. Bu nedenle orta düzeyde hepatik bozukluğu olan hastalarda abakavir kullanımı, gerekli bulunmadıkça önerilmemekte ve bu hastaların yakın takibini gerektirmektedir.

Kronik hepatit B ya da C

Antiretroviral kombinasyon tedavisi uygulanan kronik hepatit B ya da C hastalarında şiddetli ve fatal potansiyeli olan hepatik advers reaksiyon riski artmıştır. Hepatit B ya da C antiviral tedavisi için ilgili ürünlerin ürün bilgisine bakınız.

Abakavir ve ribavirin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Renal hastalık

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

Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, yüksek beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli antiretroviral kombinasyon tedavisi (CART) gören hastalarda olmak üzere osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı/acısı, eklem sertliği ya da hareket güçlüğü geliştiğinde hekime başvurularını önerilmelidir.

ZİAGEN içerdiği sorbitol nedeni ile karın ağrısı ve diyareye sebep olmaktadır. Sorbitol metabolize olup fruktoza dönüştüğünden, nadir kalıtsal fruktoz intoleransı sorunu olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ZİAGEN metil parahidroksi benzoat ve propil parahidroksi benzoat içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

ZİAGEN propilen glikol içeriğinden ötürü alkol benzeri semptomlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro deneylerin bulguları ve abakavirin bilinen başlıca metabolik yolağı temelinde, abakaviri içeren diğer tıbbi ürünlerle P450 aracılı etkileşimler için potansiyel düşüktür. P450 abakavirin metabolizmasında önemli bir rol oynamaz ve abakavir CYP 3A4 aracılı metabolizmayı inhibe etmez. Abakavirin aynı zamanda *in vitro* CYP 3A4, CYP2C9 veya CYP2D6 enzimlerini klinik ilgili konsantrasyonlarda inhibe etmediğı gösterilmiştir. Hepatik metabolizma induksiyonu klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Bu nedenle antiretroviral PI'lar ve majör P450 enzimleri tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler açısından küçük bir potansiyel söz konusudur. Klinik çalışmaları abakavir, zidovudin ve lamivudin arasında klinik anlamlı etkileşimler olmadığını göstermiştir.

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

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

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

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

Ribavirin: Abakavir ve ribavirin aynı fosforilasyon yollarını paylaştığından, bu ilaçlar arasında, ribavirinin intraselüler fosforile metabolitlerinde bir azalmaya ve potansiyel bir sonuç olarak pegile interferon ve ribavirin ile tedavi edilen Hepatit C (HCV) koenfeksiyonlu hastalarda HCV için kalıcı virolojik yanıt (SVR) şansında azalmaya yol açabilecek olası bir hücreler arası etkileşim ileri sürülmüştür. Literatürde abakavir ve ribavirin arasında eşzamanlı uygulamaya ilişkin olarak çelişen klinik bulgular bildirilmiştir. Bazı veriler HIV/HCV koenfeksiyonlu, abakavir içeren anti-retroviral tedavi gören hastaların pegile interferon/ribavirin tedavisine daha düşük yanıt oranı riski taşıyabileceğini düşündürmektedir. İki ilaç eşzamanlı olarak uygulandığında dikkat gösterilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlara abakavir kullanımı süresince uygun bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar abakavirin fertilité üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

Gebelik dönemi

Genel bir kural olarak gebe kadınlarda HIV enfeksiyonu tedavisi için ve bunun sonucunda da yenidoğana dikey HIV geçiş riskini azaltmak için antiretroviral ajanların kullanılmasına karar verirken, hem hayvan verileri hem de gebe kadınlardaki klinik deneyim dikkate alınmalıdır. Hayvan çalışmaları tavşanlarda olmasa da sıçanlarda embriyo ve fôtüs gelişimi toksisitesi göstermiştir (bkz., bölüm 5.3). Abakavirin hayvan modellerinde karsinojenik olduğu gösterilmiştir (bkz., bölüm 5.3). Bu verilerin insanlar açısından klinik ilişkisi bilinmemektedir. İnsanlarda abakavirin ve/veya ilişkili metabolitlerinin plasental transferi gösterilmiştir.

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

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu: nükleozid ve nükleotid analoglarının in vitro ve in vivo değişken derecelerde mitokondriyal hasara neden olduğu gösterilmiştir. İn utero ve/veya post natal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV-negatif bebeklerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu raporları alınmıştır (bkz., bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi:

Abakavir ve metabolitleri emziren sıçanların sütüne geçer. Abakavir aynı zamanda anne sütüne geçer. Bu nedenle abakavir tedavisi alan annelerin emzirmesi önerilmez.

Üreme yeteneği /Fertilité

Hayvanlarda yürütölen çalışmalar abakavirin fertilité üzerinde bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir (bkz., bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

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

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

Klinik Çalışma Verileri

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, ishal

Seyrek: Pankreatit

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Döküntü (sistemik semptomlar olmaksızın)

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, letarji, halsizlik

Seçili Advers Reaksiyonların Tanımları

Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bu ADR'nin belirti ve semptomlar aşağıda sıralanmıştır. Bu belirti ve semptomlar gerek klinik çalışmalardan gerekse pazarlama sonrası gözetim ile belirlenmiştir. Hastaların **en az %10'unda** bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonları metinde koyu renkli olarak belirtilmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastaların hemen hemen tamamında sendromun bir parçası olarak ateş ve/veya döküntü (genellikle makülopapüler veya ürtikariyal) olacaktır, ancak bununla birlikte bu reaksiyonların döküntü veya ateş olmadan geliştiği de olmuştur. Diğer önemli semptomlar arasında gastrointestinal ve solunum semptomları ve uykuya meyil ve keyifsizlik gibi yapısal semptomlar vardır.

Deri	Döküntü (genellikle makülopapüler ya da ürtikeryal)
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	Bulantı,kusma, diyare, karın ağrısı, ağızda ülserasyon
<i>Solunum Sistemi</i>	Dispne, öksürük, boğaz ağrısı, erişkin solunum sıkıntısı sendromu, solunum yetersizliği
<i>Çeşitli</i>	Ateş, uykuya meyil,keyifsizlik, ödem, lenfadenopati, hipotansiyon, konjunktivit, anafilaksi
<i>Nörolojik/Psikiyatri</i>	Baş ağrısı, paraestezi
<i>Hematolojik</i>	Lenfopeni
<i>Karaciğer/pankreas</i>	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hepatit, karaciğer

	yetersizliği
<i>Kas -İskelet</i>	Miyalji, nadiren miyolizis, artralji, kreatinin fosfokinaz seviyesinde artış
<i>Üroloji</i>	Kreatinin seviyesinde artış, böbrek yetersizliği

ADR'ye bağlı semptomlar, tedavinin devam edilmesi ile kötüye giderler ve yaşamı tehdit edebilirler ve nadiren fataldirler.

Bir abakavir-ADR'yi takiben, abakavirin yeniden başlatılması, semptomların, hızla, saatler içinde geri dönmesi ile sonlanır. Bu nöks genellikle başlangıç tablosuna göre daha ağırdır ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve ölüm tabloya dahil olabilir. Benzer reaksiyonlar, nadiren abakavir tedavisi sonlandırılmadan önce önemli aşırı duyarlılık semptomlarından yalnızca birinin (yukarı bakınız) bulunduğu hastalarda görülmüştür; son derece nadir olarak, ADR'lerin öncül semptomları olmayan hastalarda da (yani daha önce abakaviri tolere ettiği düşünölen hastalar), tedaviye yeniden başlanmasıyla aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür.

Laktik asidoz

Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle ciddi hepatomegali ve hepatik steatozun eşlik ettiği laktik asidoz olguları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Lipodistrofi

Kombinasyon antiretroviral tedavi (KART) HIV hastalarında vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) -periferik bölgelerde ve yüzde derialtı yağ dokusunun kaybı ve intraabdominal ve viseral yağ atışı, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (buffalo hörgücü) - ile ilişkilendirilmiştir.

Metabolik anormallikler

Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik bozukluklar KART ile ilişkili bulunmuştur (bakınız, bölüm 4.4).

İmmün Reaktivasyon Sendromu

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedaviye (KART) başlandığı sırada, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. İmmün reaktivasyonu sırasında, otoimmün hastalıklar da (örn. Graves hastalığı) ortaya çıkabilir; ancak, bu olayların başlangıçla bildirildikleri zaman arasında geçen süre oldukça değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra ortaya çıkabilir (bakınız bölüm 4.4).

Osteonekroz

Özellikle, ilerlemiş HIV hastalığı ve uzun süre KART kullanılması gibi, genel kabul görmüş risk faktörlerine sahip hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Sıklığı bilinmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

Laboratuar Sonuçlarında Saptanan Kimyasal değişiklikler

Kontrollü klinik çalışmalarda ZİAGEN tedavisine bağlı laboratuar anormallikler sık değildir ve oluş sıklığında ZİAGEN ile tedavi gören hastalarla kontrol kolları arasında fark yoktur.

Pediyatrik popölasyon

3 ay ile 17 yaş arasında 1206 HIV-ile enfekte pediyatrik hasta ARROW çalışmasına (COL105677), kaydedildiler, bu hastalardan 669'ı abakavir ve lamivudine kombinasyonunu

günde bir kez ya da günde iki kez aldılar (bakınız bölüm 5.1).Erişkinlerle karşılaştırıldığında, gerek günde bir doz gerekse günde iki doz alan hastalarda, ek güvenlilik sorunu saptanmadı.

Pediyatrik popülasyon:

Bir farmakokinetik çalışmasında (PENTA 15), virolojik olarak kontrol altındaki 12 aylıktan küçük dört hasta, günde iki doz abakavir artı lamivudine oral solüsyonundan, günde tek doza geçmişlerdir. 48. Haftada hastalardan üçünün viral yükü saptanamaz seviyede iken, birinin plazma HIV-RNA ölçümü 900 kopya/ml idi. Bu hastalarda güvenlilik endişesi oluşmadı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bulgu ve belirtiler

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

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05A F06

Etki mekanizması

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

Abakavir nevirapin ve zidovudin ile kombinasyon halinde *in vitro* sinerji gösterir. Didanozin, lamivudin ve stavudin ile kombinasyon halinde aditif olduğu gösterilmiştir.

***İn vitro* rezistans**

In vitro olarak abakavire dirençli HIV-1 izolatları seçilmiştir, bunlar revers transkriptaz enziminin (RT) kodon bölgesindeki (M184V, K65R, L74V ve Y115F kodonları) spesifik genotip değişiklikleriyle ilişkilidir. Abakavire viral direnç, *in vitro* ve *in vivo* olarak, klinik olarak anlamlı bir düzeyde olabilmesi için yabancı-tip virüs tipinde, EC₅₀'de anlamlı bir artışa varan çoklu mutasyonları gerektirdiğinden, göreceli olarak yavaş gelişir.

İn vivo rezistans (Tedavi görmemiş hastalar)

Pilot klinik çalışmalarda abakavir içeren rejim ile virolojik başarısızlık saptanan hastalardan elde edilen izolatlar ya başlangıca göre NRTI ile ilişkili değişiklik göstermemiştir (%45) ya da yalnızca M184V ya da M184I seçilmiştir (%45). M184V ya da M184I için toplam seçim sıklığı yüksek bulunmuştur (%54), daha az yaygın olarak L74V (%5), K65R (%1) ve Y115F (%1) seçimleri saptanmıştır. Rejime zidovudin eklenmesi abakavir varlığında L74V ve K65R seçim sıklığını azaltmıştır (zidovudin ile: 0/40, zidovudinsiz: 15/192, %8).

Tedavi	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ya da PI/ritonavir)	Toplam
Hasta sayısı	282	1094	909	2285
Virolojik başarısızlık sayısı	43	90	158	306
Tedavideki Genotip sayısı	40 (%100)	51 (%100) ²	141 (%100)	232 (%100)
K65R	0	1 (%2)	2 (%1)	3 (%1)
L74V	0	9 (%18)	3 (%2)	12 (%5)
Y115F	0	2 (%4)	0	2 (%1)
M184V/I	34 (%85)	22 (%43)	70 (%50)	126 (%54)
TAMs ³	3 (%8)	2 (%4)	4 (%3)	9 (%4)

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

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

İn vivo rezistans (Tedavi görmüş hastalar)

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

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

Fenotipik rezistans ve çapraz rezistans

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

Abakavir , lamivudin veya zidovudin ve PI'lar ve NNRTI'lar gibi diğer sınıflara ait antiretroviraller arasında çapraz direnç olası değildir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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

Günde iki kez (300 mg) uygulamalar:

- *Önceden tedavi görmemiş hastalar*

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

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

(sırasıyla abakavir ve indinavir için; başlangıçta > 100,000 kopya/ml; ITT, %46 karşısında %55; AT, %84 karşısında %93) indinavir kombinasyonu lehine olmuştur.

Çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışmada (CNA30024), önceden hiç antiretroviral tedavi görmemiş 654 HIV enfekte hasta, her ikisi de günde iki kez lamivudin 150 mg ve günde bir kez efavirenz 600 mg ile kombine olmak üzere günde iki kez abakavir 300 mg veya günde iki kez zidovudin 300 mg almak üzere randomize edilmiştir. Çift kör tedavinin süresi en az 48 hafta olmuştur. Tedavi amaçlı (ITT) popülasyonda abakavir grubundaki hastaların %70'i, zidovudin grubundaki hastaların ise %69'su Hafta 48'de plazma HIV-1 RNA ≤ 50 kopya/mL virolojik yanıtına ulaşmıştır (tedavi farkı için nokta tahmini: 0.8, %95 GA -6.3, 7.9). Tedavi edildiği gibi (AT) analizinde iki tedavi kolu arasındaki fark daha belirgin olmuştur (abakavir grubunda hastaların %88'si karşısında zidovudin grubunda hastaların %95'i; tedavi farkı için nokta tahmini: -6.8, %95 GA -11.8; -1.7). Bununla birlikte her iki analiz de iki tedavi kolu arasında eşit etkililik sonucu ile uyumlu olmuştur.

ACTG5095; daha önce antiretroviral tedavi görmemiş, HIV-1 enfeksiyonlu 1147 erişkin ile gerçekleştirilen, 3 rejimi karşılaştıran (zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) karşısında ZDV/3TC/EFV karşısında ZDV/3TC/ABC) randomize (1:1:1), çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. 32 haftalık medyan takip süresinden sonra nükleozid (ZDV/3TC/ABC) ile üçlü tedavinin, başlangıçtaki viral yüke bakılmaksızın (< veya > 100 000 kopya/ml) diğer iki koldan virolojik açıdan düşük etkilikte olduğu gösterilmiştir; ZDV/3TC/ABC kolundaki hastaların %26'sı, ZDV/3TC/EFV kolundaki hastaların %16'sı ve 4 ilaçlı koldaki hastaların %13'ünde virolojik başarısızlık (HIV RNA >200 kopya/ml) olduğu kabul edilmiştir. Hafta 48'de ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ve ZDV/3TC/ABC/EFV kollarında HIV RNA <50 kopya/ml olan gönüllülerin oranları sırasıyla %63, %80 ve %86 olmuştur. Çalışmanın Veri Güvenliliği İzleme Kurulu bu tarihte, virolojik başarısızlığı olan hasta oranının yüksek olmasına dayanarak ZDV/3TC/ABC kolunu durdurmuştur. Kalan kollarda tedaviye kör tasarım ile devam edilmiştir. Medyan 144 haftalık takipten sonra ZDV/3TC/ABC/EFV kolundaki gönüllülerin %25'i ve ZDV/3TC/EFV kolundaki gönüllülerin %26'sı virolojik başarısızlık olarak sınıflandırılmıştır. İki kol arasında ilk virolojik başarısızlığa kadar geçen süre açısından herhangi bir fark olmamıştır (p=0.73, log-sıra testi). Bu çalışmada ZDV/3TC/EFV rejimine ABC'nin eklenmesi, etkililiği anlamlı düzeyde artırmamıştır.

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

- *Daha önce tedavi edilmiş hastalar*

Orta düzeyde antiretroviral tedavi maruziyeti olan erişkinlerde, kombinasyon antiretroviral tedavisine abakavirin eklenmesi, viral yükün azaltılmasında mütevazı faydalar sağlamıştır (hafta 16'da medyan değişimlik 0.44 log₁₀ kopya/mL).

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

Günde bir kez (600 mg) uygulama:

- *Önceden tedavi görmemiş hastalar*

Abakavirin günde tek doz rejimi, daha önce tedavi görmemiş 770 HIV enfeksiyonlu hastanın kaydedildiği, 48 haftalık, çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışma ile (CNA30021) desteklenmektedir. Bu hastalar esas olarak asemptomatik HIV enfeksiyonlu hastalardı (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) evre A). Hastalar günde tek doz lamivudin 300 mg ve günde tek doz efavirenz 600 mg ile kombine olarak günde tek doz 600 mg ya da günde iki kez 300mg abakavir (ABC) almak üzere randomize edilmiştir. Her iki rejim için benzer klinik başarı (tedavi farklı için nokta tahmini -1.7, %95 GA -8.4, 4.9) gözlenmiştir. Bu sonuçlardan, %95 güven aralığı ile gerçek farkın, günde iki doz rejimi lehine %8.4'ten daha büyük olmadığı sonucuna varılabilmektedir. Bu potansiyel farklılık, günde tek doz abakavirin günde iki doz abakavir ile eşit etkililiğe sahip olduğu genel sonucunu çıkarmak için yeteri kadar küçüktür.

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

- *Daha önce tedavi edilmiş hastalar*

CAL30001 çalışmasında, daha önce tedavi görmüş ve virolojik başarısızlık göstermiş 182 hasta randomize edilmiş ve 48 hafta boyunca her biri tenofovir ve bir PI ya da NNRTI ile kombine edilen günde tek doz abakavir/lamivudin (FDC) ya da günde iki kez 300 mg abakavir artı günde tek doz 300 mg lamivudin almışlardır. Sonuçlar, ortalama eğri altında kalan alan eksi başlangıç olarak ölçülen HIV-1 RNA azalmaları ile ölçüldüğü üzere, FDC grubunun günde iki kez abakavir işe eşit etkililiğe sahip olduğunu göstermektedir (AAUCMB, sırası ile -1.65 log₁₀ kopya/ml'ye karşı -1.83 log₁₀ kopya/ml, %95 GA -0.13, 0.38). Her bir grupta ayrıca HIV-1 RNA < 50 kopya/ml (%50'ye karşın %47) ve < 400 kopya/ml (%54'e karşın %57) oranları da benzer bulunmuştur (ITT popülasyonu). Bununla birlikte, bu çalışmaya yalnızca orta dereceli tedavi deneyimi olan hastalar kaydedilmiş olduğundan ve tedavi kolları arasında başlangıçtaki viral yük açısından dengesizlik mevcut olduğundan, bu sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

ESS30008 çalışmasında her ikisi de günde iki kez verilen abakavir 300 mg artı lamivudin 150 mg ve bir PI ya da NNRTI'den oluşan ilk basamak tedavi rejimi ile viral baskılanmanın söz konusu olduğu 260 hasta, 48 hafta boyunca bu rejime devam etmek ya da abakavir/lamivudin FDC artı bir PI ya da NNRTI'ya geçiş yapmak üzere randomize edilmiştir.

Sonuçlar, HIV-1 RNA < 50 kopya/ml olan deneklerin oranı esas alındığında (sırası ile %90 ve %85, %95 GA -2.7, 13.5), FDC grubunun, abakavir artı lamivudin grubu ile karşılaştırıldığında benzer bir virolojik sonuç (eşit etkili) ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ek bilgi:

ZİAGEN'in çeşitli farklı çoklu ilaç kombinasyon rejimi ile güvenliliği ve etkililiği halen tam olarak değerlendirilmemiştir (özellikle NNRTI'lar ile kombinasyon halinde).

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

	Günde iki kez N (%)	Günde bir kez N (%)
Hafta 0 (≥36 Hafta tedavi sonrasında)		
Plazma HIV-1 RNA <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Risk farklı (günde bir kez-günde iki kez)	-%4.8 (%95 GA -%11.5 ila +%1.9), p=0.16	
Hafta 48		
Plazma HIV-1 RNA <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Risk farklı (günde bir kez-günde iki kez)	-%1.6 (%95 GA -%8.4 ila +%5.2), p=0.65	
Hafta 96		
Plazma HIV-1 RNA <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Risk farklı (günde bir kez-günde iki kez)	-%2.3 (%95 GA -%9.3 ila +%4.7), p=0.52	

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

Kör olmayan tasarımla uygulanan NRTI kombinasyonlarını (nelfinavir içeren veya içermeyen) karşılaştıran ayrı bir çalışmada, lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında (%47), abakavir ve lamivudin (%71) veya abakavir ve zidovudin (%60) ile tedavi edilen hastaların daha yüksek bir oranı 48 haftada HIV-1 RNA ≤400 kopya/mL değerine sahip olmuştur [p=0.09, tedavi amaçlı analiz]. Benzer şekilde, abakavir içeren kombinasyonlarla

tedavi edilen çocukların daha yüksek oranlarında 48 haftada HIV-1 RNA ≤ 50 kopya/mL olmuştur (sırasıyla %53, %42 ve %28, $p=0.07$).

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Abakavir, oral uygulamayı takiben hızla ve iyi emilir. Erişkinlerde mutlak biyoyararlanımı %83 civarındadır. Oral uygulamayı takiben, maksimum serum konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşmak için ortalama süre (t_{maks}), solüsyon formunda yaklaşık 1.0 saattir.

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

Yemekle birlikte alınımı, emilimini geciktirir ve C_{maks} 'ı azaltır; fakat toplam plazma konsantrasyonlarını (EAA) etkilemez. Bu nedenle abakavir yemekle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

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

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar

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

Üç aylıktan küçük bebeklerde ZİAGEN kullanımını önermek için yeterli güvenilirlik verisi yoktur. Mevcut kısıtlı veriler 30 günlükten küçük neonatlarda 2 mg/kg'lık bir oral çözelti dozunun daha büyük çocuklara uygulanan 8 mg/kg oral çözelti dozuna benzer veya daha yüksek AUC'ler sağladığını göstermektedir.

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

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

Çalışma	Yaş Grubu	Abakavir 16 mg/kg Günde Bir Kez Doz Uygulama Geometrik Ortalaması (%95 CI)	Abakavir 8 mg/kg Günde İki Kez Doz Uygulama Geometrik Ortalaması (%95 CI)	Günde İki Kereye Kıyasla Bir Kere Karşılaştırma GLS Ortalama Oranı (%90 CI)
ARROW PK Alt çalışması Kısım 1	3 ila 12 yaş (N=36)	15.3 (13.3-17.5)	15.6 (13.7-17.8)	0.98 (0.89, 1.08)
PENTA 13	2 ila 12 yaş (N=14)	13.4 (11.8-15.2)	9.91 (8.3-11.9)	1.35 (1.19-1.54)
PENTA 15	3 ila 36 ay (N=18)	11.6 (9.89-13.5)	10.9 (8.9-13.2)	1.07 (0.92-1.23)

PENTA 15 çalışmasında, günde iki kereden günde bir kere rejime geçirilen 12 aylıktan küçük dört gönüllünün geometrik ortalama plazma abakavir EAA (0-24) (%95 CI) değeri (bkz., bölüm 5.1) günde bir kez doz uygulamada 15.9 (8.86, 28.5) µg.s/mL ve günde iki kez doz uygulamada 12.7'dir (6.52, 24.6) µg.s/mL.

Yaşlılar: abakavirin farmakokinetiği 65 yaş üzerindeki hastalarda araştırılmamıştır.

Karaciğer bozukluğu olanlar

Abakavir başlıca karaciğer tarafından metabolize edilir. Abakavirin farmakokinetiği 600 mg'lık tekli doz alan hafif hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh skoru 5-6) hastalarda araştırılmıştır. Bulgular abakavir AUC'sinde ortalama 1.89 katlık [1.32; 2.70] ve eliminasyon yarılanma ömründe 1.58 [1.22; 2.04] katlık bir artış göstermiştir. Abakavir maruziyetinde önemli değişkenlik nedeniyle hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda dozajın azaltılmasına ilişkin bir öneri mümkün değildir.

Renal bozukluk

Abakavir başlıca karaciğer tarafından metabolize edilir ve abakavirin yaklaşık %2'si idrara değişmeden atılır. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda abakavirin farmakokinetiği normal renal fonksiyona sahip hastalardakine benzerdir. Bu nedenle renal bozukluğu olan hastalarda dozajda azaltma gerekmemektedir. Kısıtlı deneyim temelinde ZİAGEN son evre renal hastalığı olan hastalarda kaçınılmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, mutajenez

Abakavir bakteriyel testlerde mutajenik olmamakla beraber, *in vitro* insan lenfosit kromozom aberasyon tayininde, fare lenfoma tayininde ve *in vivo* mikronükleus testinde etkinlik göstermiştir. Bu durum diğer nükleozit analoglarının bilinen etkinliği ile uyumludur. Bu sonuçlar abakavirin yüksek test konsantrasyonlarında hem *in vitro* hem de *in vivo* kromozom hasarına neden olmak açısından zayıf potansiyele sahip olduğunu göstermektedir

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

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

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

Üreme toksikolojisi

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

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

Hayvan toksisitesi ve /veya farmakolojisi

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol (% 70)
Sakarin sodyum
Sodyum sitrat
Sitrik asit, anhidroz
Metil parahidroksi benzoat (E218)
Propil parahidroksi benzoat (E216)
Propilen glikol
Çilek ve muz aroması
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi yoktur.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklamalıdır.

6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

ZİAGEN Oral Solusyon, 240 ml oral solüsyon içeren yüksek dansiteli, çocuklar için emniyet kapağı olan polietilen ŐiŐelerde kullanıma sunulmaktadır. Ambalaj içinde 10 ml'lik oral doz Őiringası ve adaptör de bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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

Reçete edilen ZİAGEN dozunun doğru ölçümü için bir oral doz Őiringası verilmiŐtir. Kullanım ile ilgili talimatlar ambalaj içinde yer almaktadır.

ZİAGEN açıldıktan 2 ay sonra imha edilmelidir.

ZİAGEN HASTA UYARI KARTI

1. YÜZ

ZORUNLU GLOBAL AMBALAJ BİLEŞENLERİ

Uyarı Kartı

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

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

1) Deri döküntünüz varsa VEYA

2) Aşağıdaki gruplardan en az ikisine ait belirtilerden biri veya daha fazlasının varlığı halinde

- Ateş
- Nefes darlığı, boğazda ağrı veya öksürük
- Bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı
- Şiddetli yorgunluk veya ağrı, genel hastalık hissi

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

(kartın arka yüzünü çeviriniz)

2. YÜZ

Aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğini düşünüyorsanız, **DERHAL** doktorunuza bildirin. Doktorunuzun adı ve irtibat numarasını aşağıya yazınız:

Adı:

Tel:

Doktorunuza ulaşamamanız durumunda, zaman kaybetmeden size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

25.01.2002 - 111/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ