

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ziagen 300 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg abacavir (som sulfat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Gule, bikonvekse, kapselformede tabletter med delekærv, der er præget "GX 623" på begge sider.

Tabletten kan deles i to lige store dele.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ziagen er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus (hiv)-infektion hos voksne, unge og børn (se pkt. 4.4 og 5.1).

Fordelen ved Ziagen er hovedsageligt påvist i studier med et 2 gange daglig regime hos behandlingsnaive voksne patienter i kombinationsbehandling (se pkt. 5.1).

Før initiering af behandling med abacavir skal alle hiv-patienter, uanset raceoprindelse, screenes for eventuelt at være bærer af HLA-B\*5701-allel (se pkt. 4.4). Abacavir må ikke anvendes til patienter, der bærer HLA-B\*5701-allel.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Ziagen bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Ziagen kan tages med eller uden mad.

For at sikre optagelse af hele dosis bør tabletterne synkes hele og ikke knuses.

Ziagen findes også som en oral opløsning. Den orale opløsning anvendes til børn, der er over 3 måneder og som vejer under 14 kg, og til patienter hvor tabletformuleringen er uhensigtsmæssig.

Eventuelt kan patienter med synkebesvær knuse tabletterne og opblande dem i en lille mængde væske eller halvflydende føde. Hele mængden indtages umiddelbart efter (se pkt. 5.2).

#### Voksne, unge og børn (som vejer mindst 25 kg):

Den anbefalede dosis Ziagen er 600 mg daglig. Denne dosis kan gives som enten 300 mg (en tablet) 2 gange daglig eller som 600 mg (to tabletter) én gang daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Børn (som vejer under 25 kg):

Dosering af Ziagen-tabletter ud fra vægtgrupper anbefales.

*Børn, der vejer  $\geq 20$  til  $< 25$  kg:* Den anbefalede dosis er 450 mg daglig. Denne dosis kan gives som enten 150 mg (en halv tablet) om morgenen og 300 mg (en hel tablet) om aftenen eller som 450 mg (en og en halv tablet) én gang daglig.

*Børn, der vejer 14 til  $< 20$  kg:* Den anbefalede dosis er 300 mg daglig. Denne dosis kan gives som enten 150 mg (en halv tablet) 2 gange daglig eller 300 mg (en hel tablet) én gang daglig.

*Børn under tre måneder:* Den kliniske erfaring med behandling af børn under tre måneder er begrænset og utilstrækkelig til at foreslå specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Patienter, som skifter fra at tage 2 daglige doser til at tage én daglig dosis, skal tage den anbefalede ene daglige dosis (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer efter den seneste af de 2 daglige doser. Herefter fortsættes med at tage den anbefalede dosis én gang daglig (som beskrevet ovenfor) med ca. 24 timers mellemrum. Ved skift tilbage til 2 daglige doser skal patienten tage den første af de to anbefalede daglige doser ca. 24 timer efter den sidste dosis.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Ziagen er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens. Ziagen bør ikke anvendes til patienter med nyresvigt (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Det er ikke muligt at give en definitiv doseringsanbefaling til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Der foreligger ingen kliniske data for patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, hvorfor abacavir ikke bør anvendes, medmindre det vurderes nødvendigt. Hvis abacavir bruges til patienter med let nedsat leverfunktion er omhyggelig monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmakoncentrationen af abacavir, hvis det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Ældre*

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen farmakokinetiske data for patienter over 65 år.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for abacavir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Overfølsomhedsreaktioner (se også pkt. 4.8)

Abacavir er associeret med en risiko for overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8), karakteriseret ved feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer multiorganinvolvering. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved brug af abacavir, nogle af livstruende karakter og i sjældne tilfælde dødelige, hvis der ikke gives hensigtsmæssig behandling.

Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er høj hos de patienter, der er bærere af HLA-B\*5701-allel. Derimod er frekvensen af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir rapporteret med lavere frekvens hos patienter, der ikke er bærere af denne allel.

Derfor bør følgende overholdes:

- HLA-B\*5701-status skal altid være dokumenteret før initiering af behandling

- Ziagen bør aldrig anvendes til patienter med positiv HLA-B\*5701-status, ej heller til patienter med negativ HLA-B\*5701-status med tidligere mistanke om en overfølsomhedsreaktion over for et behandlingsregime indeholdende abacavir (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen skal seponeres uden forsinkelse**, selv hos patienter uden HLA-B\*5107-allel, hvis der opstår mistanke om en overfølsomhedsreaktion. Forsinkelse i seponering af Ziagen efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende situation.
- Efter seponering af Ziagen grundet formodet overfølsomhedsreaktion må behandling med **Ziagen eller andre lægemidler, som indeholder abacavir** (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq), **aldrig genoptages**.
- Genoptagelse af behandling med præparater indeholdende abacavir efter en formodet overfølsomhedsreaktion over for abacavir kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer inden for timer. Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og død.
- For at undgå genoptagelse af abacavir-behandling bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe deres resterende Ziagen-tabletter.

#### Klinisk beskrivelse af overfølsomhedsreaktion over for abacavir

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir er karakteriseret gennem kliniske studier og via *post marketing follow-up*. Symptomerne fremkom normalt indenfor de første seks uger (mediantid til debut var 11 dage) efter behandlingsstart med abacavir, **selvom disse reaktioner kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen**.

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner over for abacavir omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og symptomer observeret som en del af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*) og inkluderer luftvejssymptomer og gastrointestinale symptomer.

**Disse symptomer kan føre til fejldiagnosticering af overfølsomhed som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, faryngitis) eller gastroenteritis.**

Symptomerne i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. Symptomerne bedres sædvanligvis ved seponering af abacavir.

I sjældne tilfælde oplever patienter, der er stoppet behandling med abacavir af andre grunde end symptomer på en overfølsomhedsreaktion, også livstruende reaktioner indenfor timer efter genoptagelse af abacavir-behandling (se pkt. 4.8 *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*). Genstart af abacavir hos disse patienter skal foregå under omstændigheder, hvor medicinsk assistance er hurtigt tilgængelig.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for

nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Pancreatitis

Pancreatitis er rapporteret, men kausal sammenhæng med abacavir er usikker.

### Tripel nukleosidterapi

Hos patienter med høj virusbyrde (> 100.000 kopier/ml) kræver valget af en tripelkombination med abacavir, lamivudin og zidovudin særlig overvejelse (se pkt. 5.1.).

Der er rapporteret om høj hyppighed af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når abacavir kombineres med tenofoviridisoproxilfumerat og lamivudin som et én gang daglig regime.

### Lever sygdom

Ziagens sikkerhed og virkning er ikke blevet klarlagt hos patienter med betydende, underliggende leversygdom. Ziagen anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale kombinationsbehandling, og disse patienter skal kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes.

### Patienter co-inficeret med kronisk hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for alvorlige og potentielt letale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til relevant produktinformation for disse lægemidler.

### Nyresygdom

Ziagen bør ikke gives til patienter med nyresvigt (se pkt. 5.2).

### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter

påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreaktivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

### Opportunistiske infektioner

Patienter, der får Ziagen eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat få opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen. Patienter bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af disse sygdomme, som ledsager hiv.

### Kardiovaskulære hændelser

Selvom tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinerings af Ziagen bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet, ved behandling af patienter med høj kardiovaskulær risiko.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Potentialet for P<sub>450</sub>-medierede interaktioner med andre lægemidler, som involverer abacavir, er lille. *In vitro* forsøg har vist, at abacavir har potentiale til at hæmme cytokrom P<sub>450</sub> 1A1 (CYP1A1). P<sub>450</sub> spiller ikke en større rolle i metabolismen af abacavir, og abacavir viser begrænset potentiale til at hæmme metabolisme forårsaget af CYP3A4. Det er desuden vist *in vitro*, at abacavir ikke hæmmer CYP2C9 eller CYP2D6 enzymerne i klinisk relevante koncentrationer. Der er ikke set induktion af levermetabolisme i kliniske studier. Derfor er der et lille potentiale for interaktioner med antiretrovirale PI'er og andre lægemidler, som metaboliseres af betydende P<sub>450</sub>-enzymer. Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk betydende interaktioner mellem abacavir, zidovudin og lamivudin.

Potente enzymatiske induktorer som rifampicin, phenobarbital og phenytoin kan eventuelt nedsætte plasmakoncentrationer af abacavir lidt via deres indvirkning på UDP-glucuronyltransferaser.

### *Ethanol*

Metabolismen af abacavir ændres ved tilstedeværelse af ethanol, hvilket medfører en øgning i AUC af abacavir på ca. 41 %. Disse fund anses for at være uden klinisk betydning. Abacavir har ingen indvirkning på metabolismen af ethanol.

### *Methadon*

Et farmakokinetisk studie viste, at samtidig administration af 600 mg abacavir 2 gange daglig og methadon reducerede C<sub>max</sub> for abacavir med 35 % og udsatte t<sub>max</sub> med en time, men AUC var uændret. Ændringerne af abacavirs farmakokinetik betragtes ikke som klinisk relevant. I studiet øgede abacavir den gennemsnitlige systemiske clearance for methadon med 22 %. Induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer kan derfor ikke udelukkes. Patienter i behandling med methadon

og abacavir bør monitoreres for tegn på abstinenser, der indikerer underdosering, da det af og til kan være nødvendigt at dosistitrere methadon igen.

#### *Retinoider*

Retinoider elimineres via alkoholdehydrogenase. Interaktion med abacavir er mulig, men er ikke undersøgt.

#### *Riociguat*

*In vitro* hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af en enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af abacavir / dolutegravir / lamivudin (600 mg / 50 mg / 300 mg én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC(0-∞) hos raske frivillige. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af riociguat. Se produktresuméet for riociguat for dosisbefalinger.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Som en generel regel skal der, ved stillingtagen til anvendelse af antiretrovirale lægemidler ved behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed ved reduktion af risikoen for hiv-overførsel til barnet, tages højde for både dyreforsøg og klinisk erfaring hos gravide kvinder.

Dyrestudier har vist toksicitet over for det udviklende embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner (se pkt. 5.3). Abacavir er vist at være karcinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Klinisk relevans af disse data hos mennesker er ikke kendt. Det er vist, at abacavir og/eller metabolitter heraf passerer placenta hos mennesker.

Hos gravide kvinder, i flere end 800 tilfælde efter eksponering i første trimester og i flere end 1.000 tilfælde efter eksponering i andet og tredje trimester, var der ingen indikationer af malformative og føto/neonatal virkning af abacavir. Den malformative risiko er usandsynlig hos mennesker, baseret på disse data.

#### *Mitokondriel dysfunktion*

Nukleosid- og nukleotidanaloger *in vitro* og *in vivo* har påvist at kunne forårsage en variabel grad af mitokondriel skade. Der er rapporteret mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative nyfødte, der *in utero* eller efter fødslen har været eksponeret for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

### Amning

Abacavir og metabolitter heraf udskilles i mælken hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i human mælk. Der foreligger ingen oplysninger om sikkerheden af abacavir givet til spædbørn under 3 måneder. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Dyrestudier har vist, at abacavir ikke har nogen virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

For mange rapporterede bivirkninger er det uklart, om de skyldes Ziagen, den vide udstrækning af lægemidler, der bruges ved behandling af hiv-infektion, eller er et resultat af sygdomsprocessen.

En del af de bivirkninger, der er nævnt nedenfor, er almindelige hos patienter med overfølsomhed over for abacavir (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt). Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje vurderes for at klarlægge, om der er tale om en overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældent rapporteret om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde skal behandling med abacavir ophøre permanent.

Mange af bivirkningerne var ikke begrænsende for behandlingen. Følgende termer er anvendt til klassifikation: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

#### Metabolisme og ernæring

*Almindelig:* Appetitmangel

*Meget sjælden:* Laktacidose

#### Nervesystemet

*Almindelig:* Hovedpine

#### Mave-tarmkanalen

*Almindelig:* Kvalme, opkastning, diarré

*Sjælden:* Pancreatitis

#### Hud og subkutane væv

*Almindelig:* Udslæt (uden systemiske reaktioner)

*Meget sjælden:* Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* Feber, svær udmatning, træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Overfølsomhed over for abacavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. De er blevet identificeret enten i kliniske studier eller fra postmarketing overvågning. De symptomer, der er rapporteret **hos mindst 10 %** af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, som får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som del af syndromet. Reaktioner uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre vigtige symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller almene symptomer som svær udmatning og utilpashed

*Hud*

**Udslæt** (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)

*Mave-tarmkanalen*

**Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter,**  
ulcerationer i munden

*Luftvejene*

**Åndenød, hoste,** ondt i halsen, akut respiratorisk distress  
syndrom, respirationssvigt

*Andet*

**Feber, svær udmatning, utilpashed,** ødem, lymfadenopati,  
hypotension, konjunktivitis, anafylaksi

*Neurologiske/psykiatriske*

**Hovedpine,** paræstesi

*Hæmatologiske*

Lymfopeni



<i>Lever/bugspytkirtel</i>	<b>Forhøjede leverfunktionsprøver</b> , hepatitis, leversvigt
<i>Skeletmuskulatur</i>	<b>Myalgi</b> , sjældent myolyse, artralgi, forhøjet kreatinkinase
<i>Urinvejene</i>	Forhøjet kreatinin, nyresvigt

Symptomer relateret til denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat abacavir-behandling, kan være livstruende og har i sjældne tilfælde været dødelig.

Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage (inden for timer). Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er som regel alvorligere end den initiale reaktion og kan indebære livstruende hypotension og død. Tilsvarende reaktioner er også forekommet i sjældne tilfælde efter genoptagelse af abacavir-behandling hos patienter, der kun havde ét af kernesymptomerne på overfølsomhed (se ovenfor) forud for ophør med abacavir-behandling. I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner rapporteret hos patienter, der har genoptaget behandlingen, og som ikke havde haft nogen forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (f.eks. patienter, som tidligere ansås for at være abacavir-tolerante).

#### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

#### Afvigende laboratoriefund

I kontrollerede kliniske studier var afvigende laboratoriefund, som havde sammenhæng med behandlingen med Ziagen, usædvanlige. Der var ingen forskel i forekomsten hos patienter, som fik Ziagen, og kontrolgrupperne.

#### Pædiatrisk population

1.206 hiv-inficerede patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677); heraf fik 669 patienter abacavir og lamivudin enten som én daglig dosis eller som 2 daglige doser (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter, som fik én eller 2 daglige doser, sammenlignet med voksne.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er givet enkeltdoser op til 1.200 mg og døgndoser op til 1.800 mg Ziagen til patienter i kliniske studier. Der blev ikke rapporteret bivirkninger ud over dem, som er set efter normal dosis. Effekten af højere doser kendes ikke. Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8) og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Det vides ikke, om abacavir kan fjernes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosid revers transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF06.

#### Virkningsmekanisme

Abacavir er en NRTI. Det er en potent selektiv hæmmer af hiv-1 og hiv-2. Abacavir bliver metaboliseret intracellulært til den aktive del, carbovir 5'-triphosphat (TP). *In vitro*-studier har vist, at virkningsmekanismen over for hiv er en hæmning af hiv-revers transkriptaseenzymet. En virkning som medfører afslutning af kæden og afbrydelse af den virale replikationscyklus. I cellekulturer blev abacavirs antivirale aktivitet ikke antagoniseret ved kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmerne (NRTI'er) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, non-nukleosid revers transkriptasehæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

#### Resistens

##### *In vitro-resistens*

Der er påvist abacavirresistente isolater af hiv-1 *in vitro*, som er forbundet med specifikke genotypeforandringer i revers transkriptase (RT)-codonregionen (codoner M184V, K65R, L74V og Y115F). Viral resistens over for abacavir udvikles relativt langsomt *in vitro* og kræver multiple mutationer for at nå en klinisk relevant stigning i EC<sub>50</sub> i forhold til vildtype virus.

##### *In vivo-resistens (behandlingsnaive patienter)*

Isolater fra patienter, som har haft virologisk svigt under en behandling med abacavir i pivotale kliniske studier, viste i de fleste tilfælde enten ingen NRTI-relaterede ændringer i forhold til baseline (45 %) eller kun M184V- eller M184I-mutationer (45 %). Den generelle forekomst af M184V eller M184I var høj (54 %). Mindre almindelige var mutationerne L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %). Når zidovudin inkluderes i behandlingen med abacavir, reduceres forekomsten af L74V- og K65R-mutationerne (med zidovudin: 0/40, uden zidovudin: 15/192, 8 %).

Behandling	Abacavir + Combivir <sup>1</sup>	Abacavir + lamivudin + NNRTI	Abacavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	I alt
Antal forsøgspersoner	282	1094	909	2285
Antal virologiske svigt	43	90	158	291
Antal genotyper i behandling	40 (100 %)	51 (100 %)²	41 (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 %)
TAM'er <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1 Combivir er en fastdosiskombination af lamivudin og zidovudin

2 Omfatter tre ikke-virologiske svigt og fire ubekræftede, virologiske svigt

3 Antal forsøgspersoner med  $\geq 1$  thymidinanaloge mutationer (TAM'er)

TAM'er kan opstå, når thymidinanaloger anvendes sammen med abacavir. I en metaanalyse med seks kliniske studier sås ingen TAM'er i behandlingsregimerne med abacavir uden zidovudin (0/127), men der blev påvist TAM'er i behandlingsregimerne indeholdende abacavir og thymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

#### *In vivo-resistens (tidligere behandlede patienter)*

Der er påvist klinisk signifikant reduktion af følsomhed over for abacavir i kliniske isolater fra patienter med ukontrolleret virusreplikation, som tidligere er behandlet med, og nu er resistente over for, andre nukleosidinhibitorer. I en metaanalyse med fem kliniske studier, blev abacavir tilføjet for at intensivere behandlingen. 123 (74 %) ud af de 166 forsøgspersoner havde M184V/I, 50 (30 %) havde T215Y/F, 45 (27 %) havde M4IL, 30 (18 %) havde K70R og 25 (15 %) havde D67N. K65R blev ikke fundet, og L74V og Y115F forekom sjældent ( $\leq 3$  %). Den logistiske regressionsmodel for den prædiktive værdi af genotype (justeret for baseline-plasma hiv-1-RNA [vRNA], CD4+-celletal, antal og varighed af tidligere antiretrovirale behandlinger) viste, at tilstedeværelsen af 3 eller flere NRTI-resistens-forbundne mutationer var forbundet med nedsat respons i uge 4 ( $p = 0,015$ ) eller 4 eller flere mutationer ved median uge 24 ( $p \leq 0,012$ ). Ydermere kan 69-indsættelseskomplekset eller Q151M-mutationen, sædvanligvis fundet i kombination med A62V, V751, F77L og F116Y, forårsage et højt niveau af resistens over for abacavir.

Revers transkriptase-mutation ved baseline	Uge 4 (n = 166)		
	n	Median ændring vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Procent med < 400 pr. ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
En NRTI-mutation	82	-0,72	65 %
To NRTI-forbundne mutationer	22	-0,82	32 %
Tre NRTI-forbundne mutationer	19	-0,30	5 %
Fire eller flere NRTI-forbundne mutationer	28	-0,07	11 %

## *Fænotyperesistens og krydsresistens*

Fænotyperesistens over for abacavir kræver M184V med mindst en anden abacavir-mutation eller M184V med flere TAM'er. Fænotypisk krydsresistens over for andre NRTI'er med kun M184V- eller M184I-mutationen er begrænset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir fastholder deres antiretrovirale aktiviteter mod sådanne hiv-1-varianter. Tilstedeværelsen af M184V sammen med K65R giver mulighed for krydsresistens mellem abacavir, tenofovir, didanosin og lamivudin. Ligeledes kan tilstedeværelsen af M184V sammen med L74V være årsag til krydsresistens mellem abacavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelsen af M184V sammen med Y115F kan være årsag til krydsresistens mellem abacavir og lamivudin. Gældende resistens-algoritmer kan vejlede om hensigtsmæssig brug af abacavir.

Der er sandsynligvis ingen krydsresistens mellem abacavir og antiretroviraler fra andre grupper (f.eks. PI'er eller NNRTI'er).

### Klinisk virkning og sikkerhed

Fordelen ved Ziagen er hovedsageligt baseret på resultater af studier med voksne behandlingsnaive patienter med et regime af Ziagen 300 mg 2 gange daglig i kombination med zidovudin og lamivudin.

*Administration 2 gange daglig (300 mg):*

- *Behandlingsnaive voksne*

Hos voksne, behandlet med abacavir i kombination med lamivudin og zidovudin, var andelen af patienter med en udetekterbar virusbyrde ( $< 400$  kopier/ml) ca. 70 % ("intention to treat"-analyse efter 48 uger) med et tilsvarende øget CD4-celletal.

Kombinationen af abacavir, lamivudin og zidovudin er i ét randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie hos voksne sammenlignet med kombinationen af indinavir, lamivudin og zidovudin. På grund af den høje andel af tidligt ophør (42 % af patienterne var stoppet med randomiseret behandling senest i uge 48) kan der ikke drages nogen definitiv konklusion med hensyn til ækvivalensen mellem behandlingsregimerne ved uge 48. Skønt en lignende antiviral effekt fandtes mellem regimerne med abacavir og indinavir, hvad angår andelen af patienter med udetekterbar virusbyrde ( $\leq 400$  kopier/ml; "intention to treat"-analyse (ITT) på 47 % *versus* 49 %; analyse af behandlede (AB) på 86 % *versus* 94 % for kombinationerne med henholdsvis abacavir og indinavir), var resultaterne til fordel for kombinationen med indinavir, særligt hos undergruppen af patienter med høj virusbyrde (udgangsværdi  $> 100.000$  kopier/ml; ITT på 46 % *versus* 55 %; AB på 84 % *versus* 93 % for henholdsvis abacavir og indinavir).

I et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie (CNA30024) blev 654 hiv-inficerede, antiretroviral behandlingsnaive patienter randomiseret til at modtage enten abacavir 300 mg 2 gange daglig eller zidovudin 300 mg 2 gange daglig, begge i kombination med lamivudin 150 mg 2 gange daglig og efavirenz 600 mg én gang daglig. Varigheden af dobbeltblindet behandling var mindst 48 uger. I "intent-to-treat" (ITT) populationen, opnåede 70 % af patienterne i abacavirgruppen, sammenlignet med 69 % af patienterne i zidovudingruppen, et virologisk respons af plasma hiv-1-RNA  $\leq 50$  kopier/ml ved uge 48 (punkttestimat for behandlingsforskel: 0,8, 95 % CI -6,3 - 7,9). I analysen af behandlede (AB) var forskellen mellem begge behandlingsarme mere synlig (88 % af patienterne i abacavirgruppen, sammenlignet med 95 % af patienterne i zidovudingruppen (punkttestimat for behandlingsforskel: -6,8, 95 % CI -11,8; -1,7). Begge analyser var dog sammenlignelige med en konklusion om ikke-inferioritet mellem begge behandlingsarme.

ACTG5095 var et randomiseret (1:1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 1.147 antiretrovirale naive hiv-1-inficerede voksne, som sammenlignede tre behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abacavir (ABC) og efavirenz (EFV) *versus* ZDV/3TC/EFV *versus* ZDV/3TC/ABC. Ved en middelvurdering efter 32 uger blev 3-stofskombinationen af de tre nucleosider ZDV/3TC/ABC påvist at være virologisk inferior til de to andre behandlingsregimer

uanset baseline for den virale påvirkning (< eller > 100.000 kopier/ml). Hos 26 % af patienterne, der fik ZDV/3TC/ABC-kombinationen var der manglende virologisk effekt (hiv-RNA > 200 kopier/ml), mens det tilsvarende var 16 % for ZDV/3TC/EFV og 13 % for 4-stofskombinationen. Ved uge 48 var andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml 63 %, 80 % og 86 % for henholdsvis ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV og ZDV/3TC/ABC/EFV. Data- og sikkerhedsmonitoreringskomitéen for studiet stoppede behandlingsarmen med ZDV/3TC/ABC baseret på den højere andel af patienter med virologiske svigt. De resterende arme fortsatte i den blindede form. Ved en middelvurdering efter 144 uger blev 25 % af patienterne i behandling med ZDV/3TC/ABC/EFV og 26 % af patienterne i behandling med ZDV/3TC/EFV kategoriseret, som havende virologisk svigt. Der var ingen signifikant forskel i tiden indtil første virologiske svigt (p = 0,73; log-rank test) mellem de to arme. Tilføjelsen af ABC til ZDV/3TC/EFV forbedrede ikke signifikant effekten i dette studie.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svigt (hiv-RNA > 200 kopier/ml)	32 uger	26 %	16 %	13 %
	144 uger	-	26 %	25 %
Virologisk succes (48 ugers hiv-RNA < 50 kopier/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Tidligere behandlede voksne*

Hos voksne, som tidligere havde modtaget begrænset antiretroviral behandling, havde tillæg af abacavir til kombineret antiretroviral behandling begrænset værdi i reduktion af virusbyrden (median for ændring 0,44 log<sub>10</sub> kopier/ml efter 16 uger).

Hos patienter som forud har modtaget massiv behandling med nukleosid revers transkriptasehæmmere, NTRI, er effekten af abacavir meget lille. Hvor stor fordel er som del af et nyt kombinationsregime vil afhænge af arten og varigheden af forudgående behandling, som eventuelt har selekteret for hiv-1-varianter med krydsresistens over for abacavir.

*Administration én gang daglig (600 mg):*

- *Behandlingsnaive voksne*

Én gang daglig regimet med abacavir støttes af et 48 ugers multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie (CNA30021) af 770 hiv-inficerede, behandlingsnaive voksne. Disse var primært asymptomatiske hiv-inficerede patienter – *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) stadie A. De blev randomiseret til at modtage enten abacavir 600 mg én gang daglig eller 300 mg 2 gange daglig, i kombination med efavirenz og lamivudin givet én gang daglig. Ensartet klinisk succes (punkttestimat for behandlingsforskel -1.7, 95 % CI -8.4 - 4.9) blev observeret for begge regimer. Ud fra disse resultater kan det konkluderes med 95 % konfidens at den sande forskel ikke er større end 8.4 % til fordel for 2 gange daglig regimet. Denne potentielle forskel er tilstrækkelig lille til at drage en overordnet konklusion om ikke-inferioritet af abacavir én gang daglig over for abacavir 2 gange daglig.

Der var en lav, ensartet overordnet forekomst af virologisk svigt (viral load > 50 kopier/ml) både i én gang daglig og 2 gange daglig behandlingsgrupperne (henholdsvis 10 % og 8 %). I den lille sample størrelse for genotypeanalyse, var der en tendens mod en højere hyppighed af NRTI-associerede mutationer i én gang daglig *versus* 2 gange daglig abacavir regimet. Ingen fast konklusion kunne drages ud fra de begrænsede data fra dette studie. Langsigtede data med abacavir brugt som et én gang daglig regime (over 48 uger) er for tiden begrænsede.

- *Tidligere behandlede voksne*

I studiet CAL30001 blev 182 tidligere behandlede patienter med virologisk svigt randomiseret og de modtog enten fastdosiskombinationen (FDC) af abacavir/lamivudin én gang daglig, eller abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombination med tenofovir og en

PI eller en NNRTI i 48 uger. Resultater indikerer, at FDC-gruppen var ikke-inferiør over for gruppen med abacavir 2 gange daglig baseret på ensartede reduktioner i hiv-1-RNA målt som det gennemsnitlige areal under kurven minus baseline ( $A_{AUCMB}$ , henholdsvis  $-1,65 \log_{10}$  kopier/ml *versus*  $-1,83 \log_{10}$  kopier/ml, 95 % CI  $-0,13 - 0,38$ ). Forholdene mellem hiv-1 < 50 kopier/ml (50 % *versus* 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % *versus* 57 %) var ligeledes ensartet i hver gruppe (ITT population). Da der dog kun var moderat erfarne patienter inkluderet i dette studie, med en uligevægt i baseline viral load mellem armene, skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

I studiet ESS30008 blev 260 patienter med virologisk suppression på et "first line" behandlingsregime bestående af abacavir 300 mg plus lamivudin 150 mg begge givet 2 gange daglig og en PI eller NNRTI, randomiseret til at fortsætte dette regime eller at skifte til abacavir/lamivudin FDC plus en PI eller NNRTI i 48 uger. Resultaterne indikerer, at FDC-gruppen kunne associeres med et ensartet virologisk udfald (ikke-inferiørt) sammenlignet med abacavir plus lamivudingruppen baseret på forholdet mellem individer med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI  $-2,7 - 13,5$ ).

#### *Yderligere oplysninger*

Sikkerheden og effekten af Ziagen i et antal forskellige multistof kombinationsregimer er stadig ikke fuldstændigt vurderet (specielt i kombination med NNRTI'er).

Abacavir penetrerer cerebrospinalvæsken (CSF) (se pkt. 5.2) og nedsætter påviseligt mængden af hiv-1-RNA i CSF. Der er dog ikke set nogen effekt på den neuropsykologiske tilstand ved administration af stoffet til patienter med aids demens kompleks.

#### Pædiatrisk population:

Randomiseret sammenligning af en behandling, som indeholdt dosering med abacavir og lamivudin én gang daglig *vs.* dosering 2 gange daglig blev foretaget indenfor et randomiseret, multicenter, kontrolleret studie med hiv-inficerede pædiatriske patienter. 1.206 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677) og blev doseret i henhold til vægtgruppe-anbefalingerne i WHO's behandlingsvejledning (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Efter 36 uger på et behandlingsregime indeholdende abacavir og lamivudin 2 gange daglig blev 669 egnede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig eller skifte til abacavir og lamivudin én gang daglig i minimum 96 uger. Bemærk, at der fra dette studie ikke er data tilgængelige for patienter under 1 år. Resultaterne er opsummeret i tabellen nedenfor.

#### **Virologisk respons baseret på hiv-1-RNA under 80 kopier/ml plasma ved uge 48 og uge 96 ved én gang daglig *versus* 2 gange daglig dosering af abacavir + lamivudin; randomisering af ARROW (observationsanalyse)**

	<b>2 gange daglig N (%)</b>	<b>Én gang daglig N (%)</b>
<b>Uge 0 (efter ≥36 ugers behandling)</b>		
Plasma hiv-1-RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risikodifference (én gang daglig <i>vs.</i> to gange daglig)	-4,8 % (95 % CI $-11,5 \% - +1,9 \%$ ), $p=0,16$	
<b>Uge 48</b>		
Plasma hiv-1-RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risikodifference (én gang daglig <i>vs.</i> to gange daglig)	-1,6 % (95 % CI $-8,4 \% - +5,2 \%$ ), $p=0,65$	
<b>Uge 96</b>		

Plasma hiv-1-RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % - +4,7 %), p=0,52	

Abacavir + lamivudin-gruppen, som fik én daglig dosis, blev vist at være non-inferior til gruppen med 2 daglige doser ifølge den præspecificerede non-inferioritetsmargin på -12 % ved det primære endepunkt, som var <80 kopier/ml ved uge 48, og ligeledes ved uge 96 (sekundært endepunkt) samt alle andre grænser testet (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1.000 kopier/ml), som alle var indenfor denne non-inferioritetsmargin. Subgruppe-analyse for heterogenicitet af én daglig dosis vs. 2 daglige doser viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusmængde ved randomisering. Konklusionerne understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

I et selvstændigt studie, som sammenlignede de ikke-blindede NRTI kombinationer (med og uden blindet nelfinavir) hos børn, havde en større andel af patienter behandlet med abacavir og lamivudin (71 %) eller abacavir og zidovudin (60 %) hiv-1-RNA  $\leq$  400 kopier/ml efter 48 uger, sammenlignet med de patienter, som blev behandlet med lamivudin og zidovudin (47 %) [p=0,09, ”intention-to-treat” analyse]. Ligeledes havde en større andel af børn behandlet med kombinationer, som indeholdte abacavir, hiv-1-RNA  $\leq$  50 kopier/ml ved 48 uger (henholdsvis 53 %, 42 % og 28 %, p=0,07).

I et farmakokinetisk studie (PENTA 15) skiftede fire virologisk kontrollerede patienter under 12 måneder fra abacavir plus lamivudin oral opløsning to gange daglig til dosering én gang daglig. Tre patienter havde ikke-detekterbar virusmængde og én havde hiv-RNA på 900 kopier/ml plasma ved uge 48. Ingen sikkerhedsproblemer blev observeret hos disse patienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Abacavir absorberes hurtigt og godt efter oral administration. Den absolutte orale biotilgængelighed af abacavir hos voksne er ca. 83 %. Efter oral administration er den gennemsnitlige tid ( $t_{max}$ ) til maksimale serumkoncentrationer af abacavir ca. 1,5 time for tabletterne og ca. 1,0 time for den orale opløsning.

Ved terapeutiske doser, en dosis på 300 mg 2 gange daglig, er den gennemsnitlige (CV) *steady state*  $C_{max}$  og  $C_{min}$  for abacavir cirka 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30 %) henholdsvis 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99 %). Den gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer var 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$  (29 %), ækvivalent med en daglig AUC på ca. 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$ .  $C_{max}$  værdien for den orale opløsning er lidt højere end for tabletten. Efter dosering af 600 mg abacavir som tablet, var den gennemsnitlige (CV) abacavir  $C_{max}$  ca. 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) og den gennemsnitlige (CV)  $AUC_{\infty}$  var 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$  (21 %).

Fødeindtagelse forsinkede absorptionen og reducerede  $C_{max}$ , men påvirkede ikke den totale plasmakoncentration (AUC). Derfor kan Ziagen tages med eller uden mad.

Administration af knuste tabletter sammen med lidt væske eller halvflydende føde forventes ikke at have indflydelse på kvaliteten af tabletten. Den kliniske effekt forventes derfor ikke at blive ændret. Dette er baseret på fysiskkemiske og farmakokinetiske data og forudsætter, at patienten opblander hele tabletten og at hele mængden indtages straks.

### Fordeling

Efter intravenøs administration var det tilsyneladende fordelingsvolumen ca. 0,8 l/kg, hvilket tyder på, at abacavir nemt trænger ud i kropsvæv.

Studier af hiv-inficerede patienter har vist god penetration af abacavir til cerebrospinalvæsken (CSF) med et fordelingsforhold mellem CSF og plasma AUC på mellem 30 og 44 %. De observerede værdier for maksimale plasmakoncentrationer er 9 gange større end  $IC_{50}$  for abacavir, som er 0,08 µg/ml eller 0,26 µM, når der gives 600 mg abacavir 2 gange daglig.

*In vitro*-studier for plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Dette indikerer, at sandsynligheden for interaktioner med andre lægemidler ved fortrængning af plasmaproteinbinding er lille.

### Biotransformation

Abacavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrerne. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glukuronidering at danne 5'-carboxylsyre og 5'-glucuronid, som udgør ca. 66 % af den administrerede dosis. Metabolitterne bliver udskilt i urinen.

### Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Der er ingen betydende akkumulering af abacavir efter multiple orale doser af abacavir 300 mg 2 gange daglig. Elimination af abacavir sker via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse af metabolitterne primært i urinen. Metabolitterne og uomdannet abacavir udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir i urinen. Resten elimineres i fæces.

### Intracellulære farmakokinetikker

I et studie af 20 hiv-inficerede patienter, der fik abacavir 300 mg 2 gange daglig, med kun én 300 mg dosis indtaget før prøveudtagning efter 24 timer, var den geometriske gennemsnitlige terminale carbovir-TP intracellulære halveringstid ved *steady state* 20,6 timer, sammenlignet med den geometriske gennemsnitlige abacavir plasmahalveringstid i dette studie på 2,6 timer. I et "crossover-studie" med 27 hiv-inficerede patienter fandt man en højere intracellulær eksponering af carbovir-TP ved behandling med 600 mg abacavir én gang daglig ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  og  $C_{trough} + 18\%$ ) sammenlignet med behandling med 300 mg 2 gange daglig. Disse data støtter brugen af abacavir 600 mg én gang daglig til behandling af hiv-inficerede patienter. Derudover er effekten og sikkerheden af abacavir, givet én gang daglig, blevet demonstreret i et pivotalt klinisk studie (CNA-30021 - se pkt. 5.1 Klinisk erfaring).

### Særlige patientpopulationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Abacavirs farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik en enkelt dosis på 600 mg; den mediane (interval) AUC var 24,1 (10,4 - 54,8) mikrog-time/ml. Resultaterne viste, at AUC for abacavir i gennemsnit (90 % CI) steg 1,89 gange (1,32 - 2,70), og abacavirs halveringstid steg 1,58 gange (1,22 - 2,04). En definitiv anbefaling for dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion kan ikke gives på grund af en betydelig variation i eksponeringen af abacavir. Abacavir anbefales ikke til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Abacavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresvigt svarer til den hos patienter med normal nyrefunktion. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på begrænset erfaring bør Ziagen undgås til patienter med nyresvigt.



## Pædiatrisk population

Ifølge kliniske studier med børn absorberes abacavir hurtigt og godt, når det gives som oral opløsning og tabletter. Eksponering af abacavir i plasma er blevet vist at være den samme for begge formuleringer, når den samme dosis administreres. Børn, som får abacavir oral opløsning i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår abacavir-plasmaniveauer indenfor det interval, der er observeret hos voksne. Børn, som får abacavir-tabletter i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår højere abacavir-plasmaniveauer end børn, som får oral opløsning, da der administreres højere mg/kg-doser med tabletformuleringen.

Der er ikke tilstrækkelige sikkerhedsdata til at anbefale brugen af Ziagen til børn under tre måneder. De begrænsede tilgængelige data indikerer, at en dosis på 2 mg/kg oral opløsning til nyfødte, der er under 30 dage gamle, giver lignende eller større AUC'er, sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg oral opløsning givet til ældre børn.

Farmakokinetiske data blev beregnet fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudie), som inkluderede børn under 12 år. Disse data er vist i tabellen nedenfor:

### Opsummering af *steady state* abacavir-AUC (0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ ) i plasma og statistiske sammenligninger af dosering én gang daglig og 2 gange daglig på tværs af studier

Studie	Aldersgruppe	Abacavir 16 mg/kg én gang daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Abacavir 8 mg/kg 2 gange daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Sammenligning af en <i>versus</i> 2 daglige doser Geometrisk gennemsnitsratio beregnet efter mindste kvadraters metode (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 - 17,8)	0,98 (0,89 - 1,08)
PENTA 13	3 til 12 år (N=14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 - 11,9)	1,35 (1,19 - 1,54)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 - 13,2)	1,07 (0,92 - 1,23)

I PENTA 15-studiet er abacavirs geometriske gennemsnits-AUC (0 - 24) (95 % CI) i plasma for de fire patienter under 12 måneder, som skiftede fra 2 daglige doser til én daglig dosis (se pkt. 5.1), 15,9 (8,86 - 28,5)  $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$  ved én daglig dosis og 12,7 (6,52 - 24,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$  ved 2 daglige doser.

## Ældre

Farmakokinetikken af abacavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Abacavir var ikke mutagent i bakterietests, men viste aktivitet *in vitro* i kromosomafvigelsesprøven med humane lymfocytter, muselymfomcellestesten og i *in vivo* mikronukleustesten. Det svarer til den kendte aktivitet af andre nukleosidanaloger. Resultaterne indikerer, at abacavir har et svagt potentiale for at forårsage kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer.

Karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter af oralt administreret abacavir viste en stigning i forekomsten af ond- og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i clitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter og i leveren, urinblæren, lymfekirtler og i underhuden hos hunrotter.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der ikke var nogen effekt hos mus og rotter, svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker under behandling. Mens det karcinogene potentiale hos mennesker er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele.

I non-kliniske toksikologiske studier blev det påvist, at behandling med abacavir øgede levervægten hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette er ukendt. Fra kliniske studier er der ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer, som metaboliseres i leveren.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i to år. Den systemiske eksponering svarede til 7-24 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af dette fund er ikke fastlagt.

I reproduktionstoksicitetsstudier blev der observeret embryo- og føtal-toksicitet hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund inkluderede nedsat fostervægt, føtale ødemer og øget antal skeletvariationer/misdannelser, tidlig intrauterin død og dødsfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til det teratogene potentiale for abacavir som følge af denne embryo- og føtal-toksicitet.

Et fertilitetsstudie hos rotter viste, at abacavir ikke påvirkede hanlig eller hunlig fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter:

Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat  
Kolloid vandfri silica.

#### Filmovertræk:

Triacetin  
Metylhydroxypropylcellulose  
Titandioxid  
Polysorbat 80  
Gult jernoxid.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Børnesikrede folie-blisterpakninger (polyvinylchlorid/aluminium/papir) indeholdende 60 tabletter.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/112/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. juli 1999

Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 20 mg/ml oral opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml oral opløsning indeholder 20 mg abacavir (som sulfat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Methylparahydroxybenzoat (E218) 1,5 mg/ml

Propylparahydroxybenzoat (E216) 0,18 mg/ml

Propylenglycol (E1520) 50 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning.

Den orale opløsning er en klar til svagt opaliserende gullig, vandig opløsning, der kan blive brunlig over tid.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Ziagen er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus (hiv)-infektion hos voksne, unge og børn (se pkt. 4.4 og 5.1).

Fordelen ved Ziagen er hovedsageligt påvist i studier med et 2 gange daglig regime hos behandlingsnaive voksne patienter i kombinationsbehandling (se pkt. 5.1).

Før initiering af behandling med abacavir skal alle hiv-patienter, uanset raceoprindelse, screenes for eventuelt at være bærer af HLA-B\*5701-allel (se pkt 4.4). . Abacavir må ikke anvendes til patienter, der bærer HLA-B\*5701-allel.

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Ziagen bør ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Ziagen kan tages med eller uden mad.

Ziagen forefindes også i tabletform.

*Voksne, unge og børn (som vejer mindst 25 kg):*

Den anbefalede dosis Ziagen er 600 mg daglig (30 ml). Denne dosis kan gives som enten 300 mg (15 ml) 2 gange daglig eller som 600 mg (30 ml) én gang daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Børn (som vejer under 25 kg):

*Børn fra 1 år:* Den anbefalede dosis er 8 mg/kg 2 gange daglig eller 16 mg/kg én gang daglig. Maksimal total døgndosis er 600 mg (30 ml).

*Børn fra 3 måneder til 1 år:* Den anbefalede dosis er 8 mg/kg to gange daglig. Hvis behandling med 2 daglige doser er uhensigtsmæssig, kan behandling med én daglig dosis (16 mg/kg) overvejes. Der skal tages højde for, at data vedrørende behandling med én daglig dosis er meget begrænsede hos denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Børn under tre måneder:* Erfaring med behandling af børn under tre måneder er begrænset (se pkt. 5.2).

Patienter, som skifter fra at tage 2 daglige doser til at tage én daglig dosis, skal tage den anbefalede ene daglige dosis (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer efter den seneste af de 2 daglige doser. Herefter fortsættes med at tage den anbefalede dosis én gang daglig (som beskrevet ovenfor) med ca. 24 timers mellemrum. Ved skift tilbage til 2 daglige doser skal patienten tage den første af de to anbefalede daglige doser ca. 24 timer efter den sidste dosis.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Ziagen er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens. Ziagen bør ikke anvendes til patienter med nyresvigt (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Det er ikke muligt at give en definitiv doseringsanbefaling til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Der foreligger ingen kliniske data for patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, hvorfor abacavir ikke bør anvendes, medmindre det vurderes nødvendigt. Hvis abacavir bruges til patienter med let nedsat leverfunktion er omhyggelig monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmakoncentrationen af abacavir, hvis det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Ældre*

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen farmakokinetiske data for patienter over 65 år.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for abacavir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1. Se section 4.4 og 4.8.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Overfølsomhedsreaktioner (se også pkt. 4.8)

Abacavir er associeret med en risiko for overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8), karakteriseret ved feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer multiorganinvolvering. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved brug af abacavir, nogle af livstruende karakter og i sjældne tilfælde dødelige, hvis der ikke gives hensigtsmæssig behandling.

Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er høj hos de patienter, der er bærere af HLA-B\*5701-allel. Derimod er frekvensen af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir rapporteret med lavere frekvens hos patienter der ikke er bærere af denne allel.

Derfor bør følgende overholdes:

- HLA-B\*5701-status skal altid være dokumenteret før initiering af behandling

- Ziagen bør aldrig anvendes til patienter med positiv HLA-B\*5701-status, ej heller til patienter med negativ HLA-B\*5701-status med tidligere mistanke om en overfølsomhedsreaktion over for et behandlingsregime indeholdende abacavir (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen skal seponeres uden forsinkelse**, selv hos patienter uden HLA-B\*5107-allel, hvis der opstår mistanke om en overfølsomhedsreaktion. Forsinkelse i seponering af Ziagen efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende situation.
- Efter seponering af Ziagen grundet formodet overfølsomhedsreaktion må behandling med **Ziagen eller andre lægemidler, som indeholder abacavir** (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq), **aldrig genoptages**.
- Genoptagelse af behandling med præparater indeholdende abacavir efter en formodet overfølsomhedsreaktion over for abacavir kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer inden for timer. Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og død.
- For at undgå genoptagelse af abacavir-behandling bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe deres resterende Ziagen oral opløsning.

#### Klinisk beskrivelse af overfølsomhedsreaktion over for abacavir

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir er karakteriseret gennem kliniske studier og via *post marketing follow-up*. Symptomerne fremkom normalt indenfor de første seks uger (mediantid til debut var 11 dage) efter behandlingsstart med abacavir, **selvom disse reaktioner kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen**.

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner over for abacavir omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og symptomer observeret som en del af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*) og inkluderer luftvejssymptomer og gastrointestinale symptomer.

**Disse symptomer kan føre til fejldiagnosticering af overfølsomhed som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, faryngitis) eller gastroenteritis.**

Symptomerne i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. Symptomer bedres sædvanligvis ved seponering af abacavir.

I sjældne tilfælde oplever patienter, der er stoppet behandling med abacavir af andre grunde end symptomer på en overfølsomhedsreaktion, også livstruende reaktioner indenfor timer efter genoptagelse af abacavir-behandling (se pkt. 4.8 *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*). Genstart af abacavir hos disse patienter skal foregå under omstændigheder, hvor medicinsk assistance er hurtigt tilgængelig.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for

nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Pancreatitis

Pancreatitis er rapporteret, men kausal sammenhæng med abacavir er usikker.

### Tripel nukleosidterapi

Hos patienter med høj virusbyrde (> 100.000 kopier/ml) kræver valget af en tripelkombination med abacavir, lamivudin og zidovudin særlig overvejelse (se pkt. 5.1.).

Der er rapporteret om høj hyppighed af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når abacavir kombineres med tenofoviridisoproxilfumerat og lamivudin som et én gang daglig regime.

### Lever sygdom

Ziagens sikkerhed og virkning er ikke blevet klarlagt hos patienter med betydende, underliggende leversygdom. Ziagen anbefales ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale kombinationsbehandling, og disse patienter skal kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes.

### Patienter co-inficeret med kronisk hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for alvorlige og potentielt letale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til relevant produktinformation for disse lægemidler.

### Nyresygdom

Ziagen bør ikke gives til patienter med nyresvigt (se pkt. 5.2).

### Hjælpestoffer

Ziagen oral opløsning indeholder 340 mg/ml sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans. Tages den orale opløsning efter doseringsanbefalingerne, indeholder hver dosis på 15 ml ca. 5 g sorbitol. Sorbitol kan have en mild afførende virkning. Energiværdien af sorbitol er 11 kJ (2,6 kcal)/g.

Ziagen oral opløsning indeholder også methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Ziagen oral opløsning indeholder 50 mg/ml propylenglycol. Når den tages i henhold til dosisbefalingerne, indeholder hver 15 ml dosis cirka 750 mg propylenglycol.

- Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde bivirkninger hos børn under 5 år.
- Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælken. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende kvinder overvejes på baggrund af en benefit/risk vurdering for den enkelte patient.
- Monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, fordi der er rapporteret adskillige bivirkninger, der skyldes propylenglycol, såsom renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og nedsat nyreleverfunktion.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

### Opportunistiske infektioner

Patienter, der får Ziagen eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat få opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen. Patienter bør derfor følges tæt af læger med erfaring i behandling af disse sygdomme, som ledsager hiv.

### Kardiovaskulære hændelser

Selvom tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære hændelser (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinerings af Ziagen bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet, ved behandling af patienter med høj kardiovaskulær risiko.



#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentialet for P<sub>450</sub>-medierede interaktioner med andre lægemidler, som involverer abacavir, er lille. *In vitro* forsøg har vist, at abacavir har potentiale til at hæmme cytokrom P<sub>450</sub> 1A1 (CYP1A1). P<sub>450</sub> spiller ikke en større rolle i metabolismen af abacavir, og abacavir viser begrænset potentiale til at hæmme metabolisme forårsaget af CYP 3A4. Det er desuden vist *in vitro*, at abacavir ikke hæmmer CYP 2C9 eller CYP 2D6 enzymerne i klinisk relevante koncentrationer. Der er ikke set induktion af levermetabolisme i kliniske studier. Derfor er der et lille potentiale for interaktioner med antiretrovirale PI'er og andre lægemidler, som metaboliseres af betydende P<sub>450</sub>-enzymer. Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk betydende interaktioner mellem abacavir, zidovudin og lamivudin.

Potente enzymatiske induktorer som rifampicin, phenobarbital og phenytoin kan eventuelt nedsætte plasmakoncentrationer af abacavir lidt via deres indvirkning på UDP-glucuronyltransferaser.

##### *Ethanol*

Metabolismen af abacavir ændres ved tilstedeværelse af ethanol, hvilket medfører en øgning i AUC af abacavir på ca. 41 %. Disse fund anses for at være uden klinisk betydning. Abacavir har ingen indvirkning på metabolismen af ethanol.

##### *Methadon*

Et farmakokinetisk studie viste, at samtidig administration af 600 mg abacavir 2 gange daglig og methadon reducerede C<sub>max</sub> for abacavir med 35 % og udsatte t<sub>max</sub> med en time, men AUC var uændret. Ændringerne af abacavirs farmakokinetik betragtes ikke som klinisk relevant. I studiet øgede abacavir den gennemsnitlige systemiske clearance for methadon med 22 %. Induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer kan derfor ikke udelukkes. Patienter i behandling med methadon og abacavir bør monitoreres for tegn på abstinenser, der indikerer underdosering, da det af og til kan være nødvendigt at dosistitere methadon igen.

##### *Retinoider*

Retinoider elimineres via alkoholdehydrogenase. Interaktion med abacavir er mulig, men er ikke undersøgt.

##### *Riociguat*

*In vitro* hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af en enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af abacavir / dolutegravir / lamivudin (600 mg / 50 mg / 300 mg én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC(0-∞) hos raske frivillige. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af riociguat. Se produktresuméet for riociguat for dosisbefalinger.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Som en generel regel skal der, ved stillingtagen til anvendelse af antiretrovirale lægemidler ved behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed ved reduktion af risikoen for hiv-overførsel til barnet, tages højde for både dyreforsøg og klinisk erfaring hos gravide kvinder.

Dyrestudier har vist toksicitet over for det udviklende embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner (se pkt. 5.3). Abacavir er vist at være karcinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Klinisk relevans af disse data hos mennesker er ikke kendt. Det er vist, at abacavir og/eller metabolitter heraf passerer placenta hos mennesker.

Hos gravide kvinder, i flere end 800 tilfælde efter eksponering i første trimester og i flere end 1.000 tilfælde efter eksponering i andet og tredje trimester, var der ingen indikationer af malformative og føto/neonatal virkning af abacavir. Den malformative risiko er usandsynlig hos mennesker, baseret på disse data.

### Mitokondriel dysfunktion

Nukleosid- og nukleotidanaloger in vitro og in vivo har påvist at kunne forårsage en variabel grad af mitokondriel skade. Der er rapporteret mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative nyfødte, der in utero eller efter fødslen har været eksponeret for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

### Amning

Abacavir og metabolitter heraf udskilles i mælken hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i human mælk. Der foreligger ingen oplysninger om sikkerheden af abacavir givet til spædbørn under 3 måneder. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Dyrestudier har vist, at abacavir ikke har nogen virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

For mange rapporterede bivirkninger er det uklart, om de skyldes Ziagen, den vide udstrækning af lægemidler, der bruges ved behandling af hiv-infektion, eller er et resultat af sygdomsprocessen.

En del af de bivirkninger, der er nævnt nedenfor, er almindelige hos patienter med en overfølsomhed over for abacavir (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt). Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje vurderes for at klarlægge, om der er tale om en overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældent rapporteret om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde skal behandling med abacavir ophøre permanent.

Mange af bivirkningerne var ikke begrænsende for behandlingen. Følgende termer er anvendt til klassifikation: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

### Metabolisme og ernæring

*Almindelig:* Appetitmangel

*Meget sjælden:* Laktacidose

### Nervesystemet

*Almindelig:* Hovedpine

### Mave-tarmkanalen

*Almindelig:* Kvalme, opkastning, diarré

*Sjælden:* Pancreatitis

### Hud og subkutane væv

*Almindelig:* Udslæt (uden systemiske reaktioner)

*Meget sjælden:* Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* Feber, svær udmatning, træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Overfølsomhed over for abacavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. De er blevet identificeret enten i kliniske studier eller fra postmarketing overvågning. De symptomer, der er rapporteret **hos mindst 10 %** af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, som får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som del af syndromet. Reaktionen uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre vigtige symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller almene symptomer som svær udmatning og utilpashed

<i>Hud</i>	<b>Udslæt</b> (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
<i>Mave-tarmkanalen</i>	<b>Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter</b> , ulcerationer i munden
<i>Luftvejene</i>	<b>Åndenød, hoste</b> , ondt i halsen, akut respiratorisk distress syndrom, respirationssvigt
<i>Andet</i>	<b>Feber, svær udmatning, utilpashed</b> , ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivitis, anafylaksi
<i>Neurologiske/psykiatriske</i>	<b>Hovedpine</b> , paræstesi
<i>Hæmatologiske</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bugspytkirtel</i>	<b>Forhøjede leverfunktionsprøver</b> , hepatitis, leversvigt
<i>Skeletmuskulatur</i>	<b>Myalgi</b> , sjældent myolyse, atralgi, forhøjet kreatinkinase
<i>Urinvejene</i>	Forhøjet kreatinin, nyresvigt

Symptomer relateret til denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat abacavir-behandling, kan være livstruende og har i sjældne tilfælde været dødelig.

Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage (inden for timer). Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er som regel alvorligere end den initiale reaktion og kan indebære livstruende hypotension og død. Tilsvarende reaktioner er også forekommet i sjældne tilfælde efter genoptagelse af abacavir-behandling hos patienter, der kun havde ét af kernesymptomerne på overfølsomhed (se ovenfor) forud for ophør med abacavir-behandling. I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner rapporteret hos patienter, der har genoptaget behandlingen, og som ikke havde haft nogen forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (f.eks. patienter, som tidligere ansås for at være abacavir-tolerante).

#### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### Afvigende laboratoriefund

I kontrollerede kliniske studier var afvigende laboratoriefund, som havde sammenhæng med behandlingen med Ziagen, usædvanlige. Der var ingen forskel i forekomsten hos patienter, som fik Ziagen, og kontrolgrupperne.

### Pædiatrisk population

1.206 hiv-inficerede patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677); heraf fik 669 patienter abacavir og lamivudin enten som én daglig dosis eller som 2 daglige doser (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter, som fik én eller 2 daglige doser, sammenlignet med voksne.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er givet enkeltdoser op til 1.200 mg og døgndoser op til 1.800 mg Ziagen til patienter i kliniske studier. Der blev ikke rapporteret bivirkninger ud over dem, som er set efter normal dosis. Effekten af højere doser kendes ikke. Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Det vides ikke, om abacavir kan fjernes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosid revers transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF06.

### Virkningsmekanisme

Abacavir er en NRTI. Det er en potent selektiv hæmmer af hiv-1 og hiv-2. Abacavir bliver metaboliseret intracellulært til den aktive del, carbovir 5'-triphosphat (TP). *In vitro* studier har vist, at virkningsmekanismen over for hiv er en hæmning af hiv-revers transkriptaseenzymet. En virkning som medfører afslutning af kæden og afbrydelse af den virale replikationscyklus. I cellekulturer blev abacavirs antivirale aktivitet ikke antagoniseret ved kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmerne (NRTI'er) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, non-nukleosid revers transkriptasehæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

### Resistens

#### *In vitro-resistens*

Der er påvist abacavirresistente isolater af hiv-1 *in vitro*, som er forbundet med specifikke genotypemodifikationer i revers transkriptase (RT)-codonregionen (codoner M184V, K65R, L74V og

Y115F). Viral resistens over for abacavir udvikles relativt langsomt *in vitro* og kræver multiple mutationer for at nå en klinisk relevant stigning i EC<sub>50</sub> i forhold til vildtype virus.

*In vivo-resistens (behandlingsnaive patienter)*

Isolater fra patienter, som har haft virologisk svigt under en behandling med abacavir i pivotale kliniske studier, viste i de fleste tilfælde enten ingen NRTI-relaterede ændringer i forhold til baseline (45 %) eller kun M184V- eller M184I-mutationer (45 %). Den generelle forekomst af M184V eller M184I var høj (54 %). Mindre almindelige var mutationerne L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %). Når zidovudin inkluderes i behandlingen med abacavir, reduceres forekomsten af L74V- og K65R-mutationerne (med zidovudin: 0/40, uden zidovudin: 15/192, 8 %).

Behandling	Abacavir + Combivir <sup>1</sup>	Abacavir + lamivudin + NNRTI	Abacavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	I alt
<b>Antal forsøgspersoner</b>	282	1094	909	2285
<b>Antal virologiske svigt</b>	43	90	158	291
<b>Antal genotyper i behandling</b>	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	41 (100 %)	232 (100 %)
<b>K65R</b>	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<b>L74V</b>	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
<b>Y115F</b>	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
<b>M184V/I</b>	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
<b>TAM'er<sup>3</sup></b>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1 Combivir er en fastdosiskombination af lamivudin og zidovudin

2 Omfatter tre ikke-virologiske svigt og fire ubekræftede, virologiske svigt

3 Antal forsøgspersoner med  $\geq 1$  thymidinanaloge mutationer (TAM'er)

TAM'er kan opstå, når thymidinanaloger anvendes sammen med abacavir. I en metaanalyse med seks kliniske studier sås ingen TAM'er i behandlingsregimerne med abacavir uden zidovudin (0/127), men der blev påvist TAM'er i behandlingsregimerne indeholdende abacavir og thymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

*In vivo-resistens (tidligere behandlede patienter)*

Der er påvist klinisk signifikant reduktion af følsomhed over for abacavir i kliniske isolater fra patienter med ukontrolleret virusreplikation, som tidligere er behandlet med, og nu er resistente over for, andre nukleosidinhibitorer. I en metaanalyse med fem kliniske studier, blev abacavir tilføjet for at intensivere behandlingen. 123 (74 %) ud af de 166 forsøgspersoner havde M184V/I, 50 (30 %) havde T215Y/F, 45 (27 %) havde M4IL, 30 (18 %) havde K70R og 25 (15 %) havde D67N. K65R blev ikke fundet, og L74V og Y115F forekom sjældent ( $\leq 3$  %). Den logistiske regressionsmodel for den prædiktive værdi af genotype (justeret for baseline-plasma hiv-1-RNA [vRNA], CD4+-celletal, antal og varighed af tidligere antiretrovirale behandlinger) viste, at tilstedeværelsen af 3 eller flere NRTI-resistens-forbundne mutationer var forbundet med nedsat respons i uge 4 ( $p = 0,015$ ) eller 4 eller flere mutationer ved median uge 24 ( $p \leq 0,012$ ). Ydermere kan 69-indsættelseskomplekset eller Q151M-mutationen, sædvanligvis fundet i kombination med A62V, V751, F77L og F116Y, forårsage et højt niveau af resistens over for abacavir.

Revers transkriptase-mutation ved baseline	Uge 4 (n = 166)		
	n	Median ændring vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Procent med < 400 pr. ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
En NRTI-mutation	82	-0,72	65 %
To NRTI-forbundne mutationer	22	-0,82	32 %
Tre NRTI-forbundne mutationer	19	-0,30	5 %
Fire eller flere NRTI-forbundne mutationer	28	-0,07	11 %

### *Fænotyperesistens og krydsresistens*

Fænotyperesistens over for abacavir kræver M184V med mindst en anden abacavir-mutation eller M184V med flere TAM'er. Fænotypisk krydsresistens over for andre NRTI'er med kun M184V- eller M184I-mutationen er begrænset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir fastholder deres antiretrovirale aktiviteter mod sådanne hiv-1-varianter. Tilstedeværelsen af M184V sammen med K65R giver mulighed for krydsresistens mellem abacavir, tenofovir, didanosin og lamivudin. Ligeledes kan tilstedeværelsen af M184V sammen med L74V være årsag til krydsresistens mellem abacavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelsen af M184V sammen med Y115F kan være årsag til krydsresistens mellem abacavir og lamivudin. Gældende resistens-algoritmer kan vejlede om hensigtsmæssig brug af abacavir.

Der er sandsynligvis ingen krydsresistens mellem abacavir og antiretroviraler fra andre grupper (f.eks. PI'er eller NNRTI'er).

### Klinisk virkning og sikkerhed

Fordelen ved Ziagen er hovedsageligt baseret på resultater af studier med voksne behandlingsnaive patienter med et regime af Ziagen 300 mg 2 gange daglig i kombination med zidovudin og lamivudin.

#### *Administration 2 gange daglig (300 mg):*

- *Behandlingsnaive voksne*

Hos voksne, behandlet med abacavir i kombination med lamivudin og zidovudin, var andelen af patienter med en udetekterbar virusbyrde (< 400 kopier/ml) ca. 70 % ("intention to treat"-analyse efter 48 uger) med et tilsvarende øget CD4-celletal.

Kombinationen af abacavir, lamivudin og zidovudin er i ét randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie hos voksne sammenlignet med kombinationen af indinavir, lamivudin og zidovudin. På grund af den høje andel af tidligt ophør (42 % af patienterne var stoppet med randomiseret behandling senest i uge 48) kan der ikke drages nogen definitiv konklusion med hensyn til ækvivalensen mellem behandlingsregimerne ved uge 48. Skønt en lignende antiviral effekt fandtes mellem regimerne med abacavir og indinavir, hvad angår andelen af patienter med udetekterbar virusbyrde ( $\leq 400$  kopier/ml; "intention to treat"-analyse (ITT) på 47 % *versus* 49 %; analyse af behandlede (AB) på 86 % *versus* 94 % for kombinationerne med henholdsvis abacavir og indinavir), var resultaterne til fordel for kombinationen med indinavir, særligt hos undergruppen af patienter med høj virusbyrde (udgangsværdi > 100.000 kopier/ml; ITT på 46 % *versus* 55 %; AB på 84 % *versus* 93 % for henholdsvis abacavir og indinavir).

I et multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie (CNA30024), blev 654 hiv-inficerede, antiretroviral behandlingsnaive patienter randomiseret til at modtage enten abacavir 300 mg 2 gange

daglig eller zidovudin 300 mg 2 gange daglig, begge i kombination med lamivudin 150 mg 2 gange daglig og efavirenz 600 mg én gang daglig. Varigheden af dobbeltblindet behandling var mindst 48 uger. I ”intent-to-treat” (ITT) populationen, opnåede 70 % af patienterne i abacavirgruppen, sammenlignet med 69 % af patienterne i zidovudingruppen, et virologisk respons af plasma hiv-1-RNA  $\leq$  50 kopier/ml ved uge 48 (punkttestimat for behandlingsforskel: 0,8, 95 % CI -6,3 - 7,9). I analyse af behandlede (AB) var forskellen mellem begge behandlingsarme mere påfaldende (88 % af patienterne i abacavirgruppen, sammenlignet med 95 % af patienterne i zidovudingruppen (punkttestimat for behandlingsforskel: -6,8, 95 % CI -11,8; -1,7). Begge analyser var dog sammenlignelige med en konklusion af ikke-inferioritet mellem begge behandlingsarme.

ACTG5095 var et randomiseret (1:1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 1.147 antiretrovirale naive hiv-1-inficerede voksne, som sammenlignede tre behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abacavir (ABC) og efavirenz (EFV) *versus* ZDV/3TC/EFV *versus* ZDV/3TC/ABC. Ved en middelvurdering efter 32 uger blev 3-stofskombinationen af de tre nucleosider ZDV/3TC/ABC påvist at være virologisk inferior til de to andre behandlingsregimer uanset baseline for den virale påvirkning ( $<$  eller  $>$  100.000 kopier/ml). Hos 26 % af patienterne, der fik ZDV/3TC/ABC-kombinationen var der manglende virologisk effekt (hiv-RNA  $>$  200 kopier/ml), mens det tilsvarende var 16 % for ZDV/3TC/EFV og 13 % for 4-stofskombinationen. Ved uge 48 var andelen af patienter med hiv-RNA  $<$  50 kopier/ml 63 %, 80 % og 86 % for henholdsvis ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV og ZDV/3TC/ABC/EFV. Data- og sikkerhedsmonitoreringskomitéen for studiet stoppede behandlingsarmen med ZDV/3TC/ABC baseret på den højere andel af patienter med virologiske svigt. De resterende arme fortsatte i den blindede form. Ved en middelvurdering efter 144 uger blev 25 % af patienterne i behandling med ZDV/3TC/ABC/EFV og 26 % af patienterne i behandling med ZDV/3TC/EFV kategoriseret, som havende virologisk svigt. Der var ingen signifikant forskel i tiden indtil første virologiske svigt ( $p = 0,73$ ; log-rank test) mellem de to arme. Tilføjes ABC til ZDV/3TC/EFV forbedrede ikke signifikant effekten i dette studie.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svigt (hiv-RNA $>$ 200 kopier/ml)	32 uger	26 %	16 %	13 %
	144 uger	-	26 %	25 %
Virologisk succes (48 ugers hiv-RNA $<$ 50 kopier/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Tidligere behandlede voksne*

Hos voksne som tidligere havde modtaget begrænset antiretroviral behandling, havde tillæg af abacavir til kombineret antiretroviral behandling begrænset værdi i reduktion af virusbyrden (median for ændring 0,44 log<sub>10</sub> kopier/ml efter 16 uger).

Hos patienter som forud har modtaget massiv behandling med nukleosid revers transkriptasehæmmere, NTRI, er effekten af abacavir meget lille. Hvor stor fordel er som del af et nyt kombinationsregime vil afhænge af arten og varigheden af forudgående behandling, som eventuelt har selekteret for hiv-1-varianter med krydsresistens over for abacavir.

*Administration én gang daglig (600 mg):*

- *Behandlingsnaive voksne*

Én gang daglig regimet med abacavir støttes af et 48 ugers multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie (CNA30021) af 770 hiv-inficerede, behandlingsnaive voksne. Disse var primært asymptomatiske hiv-inficerede patienter – *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) stadie A. De blev randomiseret til at modtage enten abacavir 600 mg én gang daglig eller 300 mg 2 gange daglig, i kombination med efavirenz og lamivudin givet én gang daglig. Ensartet klinisk succes (punkttestimat for behandlingsforskel -1,7, 95 % CI -8,4 - 4,9) blev observeret for begge regimer. Ud fra disse resultater kan det konkluderes med 95 % konfidens at den sande forskel ikke større end 8,4 % til fordel for 2 gange daglig regimet. Denne potentielle forskel er tilstrækkelig lille til at drage en

overordnet konklusion om ikke-inferioritet af abacavir én gang daglig over for abacavir 2 gange daglig.

Der var en lav, ensartet overordnet forekomst af virologisk svigt (viral load > 50 kopier/ml) både i én gang daglig og 2 gange daglig behandlingsgrupperne (henholdsvis 10 % og 8 %). I den lille sample størrelse for genotypeanalyse, var der en tendens mod en højere hyppighed af NRTI-associerede mutationer i én gang daglig *versus* 2 gange daglig abacavir regimet. Ingen fast konklusion kunne drages ud fra de begrænsede data fra dette studie. Langsigtede data med abacavir brugt som én gang daglig regime (over 48 uger) er for tiden begrænsede.

- *Tidligere behandlede voksne*

I studiet CAL30001 blev 182 tidligere behandlede patienter med virologisk svigt randomiseret og de modtog enten fastdosiskombinationen (FDC) af abacavir/lamivudin én gang daglig, eller abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombination med tenofovir og en PI eller en NNRTI i 48 uger. Resultater indikerer, at FDC-gruppen var ikke-inferiør over for gruppen med abacavir 2 gange daglig baseret på ensartede reduktioner i hiv-1-RNA målt som det gennemsnitlige areal under kurven minus baseline ( $A_{AUCMB}$ , henholdsvis  $-1,65 \log_{10}$  kopier/ml *versus*  $-1,83 \log_{10}$  kopier/ml, 95 % CI  $-0,13 - 0,38$ ). Forholdene mellem hiv-1 < 50 kopier/ml (50 % *versus* 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % *versus* 57 %) var ligeledes ensartet i hver gruppe (ITT population). Da der dog kun var moderat erfarne patienter inkluderet i dette studie, med en uligevægt i baseline viral load mellem armene, skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

I studiet ESS30008 blev 260 patienter, med virologisk suppression på et "first line" behandlingsregime bestående af abacavir 300 mg plus lamivudin 150 mg begge givet 2 gange daglig og en PI eller NNRTI, randomiseret til at fortsætte dette regime eller at skifte til abacavir/lamivudin FDC plus en PI eller NNRTI i 48 uger. Resultaterne indikerer, at FDC-gruppen kunne associeres med et ensartet virologisk udfald (ikke-inferiørt) sammenlignet med abacavir plus lamivudingruppen baseret på forholdet mellem individer med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI  $-2,7 - 13,5$ ).

#### *Yderligere oplysninger*

Sikkerheden og effekten af Ziagen i et antal forskellige multistof kombinationsregimer er stadig ikke fuldstændigt vurderet (specielt i kombination med NNRTI'er).

Abacavir penetrerer cerebrospinalvæsken (CSF) (se pkt. 5.2) og nedsætter påviseligt mængden af hiv-1-RNA i CSF. Der er dog ikke set nogen effekt på den neuropsykologiske tilstand ved administration af stoffet til patienter med aids demens kompleks.

#### *Pædiatrisk population:*

Randomiseret sammenligning af en behandling, som indeholdt dosering med abacavir og lamivudin én gang daglig *vs.* dosering 2 gange daglig blev foretaget indenfor et randomiseret, multicenter, kontrolleret studie med hiv-inficerede pædiatriske patienter. 1.206 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år blev inkluderet i ARROW-studiet (COL105677) og blev doseret i henhold til vægtgruppe-anbefalingerne i WHO's behandlingsvejledning (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Efter 36 uger på et behandlingsregime indeholdende abacavir og lamivudin 2 gange daglig blev 669 egnede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig eller skifte til abacavir og lamivudin én gang daglig i minimum 96 uger. Bemærk, at der fra dette studie ikke er data tilgængelige for patienter under 1 år. Resultaterne er opsummeret i tabellen nedenfor.

**Virologisk respons baseret på hiv-1-RNA under 80 kopier/ml plasma ved uge 48 og uge 96 ved én gang daglig *versus* 2 gange daglig dosering af abacavir + lamivudin; randomisering af ARROW (observationsanalyse)**



	<b>2 gange daglig N (%)</b>	<b>Én gang daglig N (%)</b>
<b>Uge 0 (efter ≥36 ugers behandling)</b>		
Plasma hiv-1-RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % - +1,9 %), p=0,16	
<b>Uge 48</b>		
Plasma hiv-1-RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % - +5,2 %), p=0,65	
<b>Uge 96</b>		
Plasma hiv-1-RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risikodifference (én gang daglig vs. to gange daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % - +4,7 %), p=0,52	

Abacavir + lamivudin-gruppen, som fik én daglig dosis, blev vist at være non-inferior til gruppen med 2 daglige doser ifølge den præspecificerede non-inferioritetsmargin på -12 % ved det primære endepunkt, som var <80 kopier/ml ved uge 48, og ligeledes ved uge 96 (sekundært endepunkt) samt alle andre grænser testet (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1.000 kopier/ml), som alle disse var indenfor denne non-inferioritetsmargin. Subgruppe-analyse for heterogenicitet af én daglig dosis vs. 2 daglige doser viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusmængde ved randomisering. Konklusionerne understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

I et selvstændigt studie, som sammenlignede de ikke-blindede NRTI kombinationer (med og uden blindet nelfinavir) hos børn, havde en større andel af patienter behandlet med abacavir og lamivudin (71 %) eller abacavir og zidovudin (60 %) hiv-1-RNA ≤ 400 kopier/ml efter 48 uger, sammenlignet med de patienter, som blev behandlet med lamivudin og zidovudin (47 %) [p=0,09, "intention-to-treat" analyse]. Ligeledes havde en større andel af børn behandlet med kombinationer, som indeholdte abacavir, hiv-1-RNA ≤ 500 kopier/ml ved 48 uger (henholdsvis 53 %, 42 % og 28 %, p=0,07).

I et farmakokinetisk studie (PENTA 15) skiftede fire virologisk kontrollerede patienter under 12 måneder fra abacavir plus lamivudin oral opløsning to gange daglig til dosering én gang daglig. Tre patienter havde ikke-detekterbar virusmængde og én havde hiv-RNA på 900 kopier/ml plasma ved uge 48. Ingen sikkerhedsproblemer blev observeret hos disse patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Abacavir absorberes hurtigt og godt efter oral administration. Den absolutte orale biotilgængelighed af abacavir hos voksne er ca. 83 %. Efter oral administration er den gennemsnitlige tid ( $t_{max}$ ) til maksimale serumkoncentrationer af abacavir ca. 1,5 time for tabletterne og ca. 1,0 time for den orale opløsning.

Der er ikke observeret forskelle mellem AUC for tabletten eller den orale opløsning. Ved terapeutiske doser, en dosis på 300 mg 2 gange daglig, er den gennemsnitlige (CV) *steady state*  $C_{max}$  og  $C_{min}$  for abacavir cirka 3,00 µg/ml (30 %) henholdsvis 0,01 µg/ml (99 %). Den gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer var 6,02 µg·time/ml (29 %), ækvivalent med en daglig AUC på ca. 12,0 µg·time/ml.  $C_{max}$ -værdien for den orale opløsning er lidt højere end for tabletten. Efter dosering af

600 mg abacavir som tablet var den gennemsnitlige (CV) abacavir  $C_{\max}$  ca. 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) og den gennemsnitlige (CV)  $AUC_{\infty}$  var 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$  (21 %).

Fødeindtagelse forsinkede absorptionen og reducerede  $C_{\max}$ , men påvirkede ikke den totale plasmakoncentration (AUC). Derfor kan Ziagen tages med eller uden mad.

### Fordeling

Efter intravenøs administration var det tilsyneladende fordelingsvolumen ca. 0,8 l/kg, hvilket tyder på, at abacavir nemt trænger ud i kropsvæv.

Studier af hiv-inficerede patienter har vist god penetration af abacavir til cerebrospinalvæsken (CSF) med et fordelingsforhold mellem CSF og plasma AUC på mellem 30 og 44 %. De observerede værdier for maksimale plasmakoncentrationer er 9 gange større end  $IC_{50}$  for abacavir, som er 0,08  $\mu\text{g/ml}$  eller 0,26  $\mu\text{M}$ , når der gives 600 mg abacavir 2 gange daglig.

*In vitro* studier for plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Dette indikerer, at sandsynligheden for interaktioner med andre lægemidler ved fortrængning af plasmaproteinbinding er lille.

### Biotransformation

Abacavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrerne. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glukuronidering at danne 5'-carboxylsyre og 5'-glucuronid, som udgør ca. 66 % af den administrerede dosis. Metabolitterne bliver udskilt i urinen.

### Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Der er ingen betydende akkumulering af abacavir efter multiple orale doser af abacavir 300 mg 2 gange daglig. Elimination af abacavir sker via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse af metabolitterne primært i urinen. Metabolitterne og uomdannet abacavir udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir i urinen. Resten elimineres i fæces.

### Intracellulære farmakokinetikker

I et studie af 20 hiv-inficerede patienter der fik abacavir 300 mg 2 gange daglig, med kun én 300 mg dosis indtaget før prøveudtagning efter 24 timer, var den geometriske gennemsnitlige terminale carbavir-TP intracellulære halveringstid ved *steady state* 20,6 timer, sammenlignet med den geometriske gennemsnitlige abacavir plasmahalveringstid i dette studie på 2,6 timer. I et "crossover-studie" med 27 hiv-inficerede patienter fandt man en højere intracellulær eksponering af carbavir-TP ved behandling med 600 mg abacavir én gang daglig ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{\max 24,ss} + 99\%$  og  $C_{\text{trough}} + 18\%$ ) sammenlignet med behandling med 300 mg to gange daglig. Disse data støtter brugen af abacavir 600 mg én gang daglig til behandling af hiv-inficerede patienter. Derudover er effekten og sikkerheden af abacavir, givet én gang daglig, blevet demonstreret i et pivotalt klinisk studie (CNA-30021- se pkt. 5.1 Klinisk erfaring).

### Særlige patientpopulationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Abacavirs farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik en enkelt dosis på 600 mg; den mediane (interval) AUC var 24,1 (10,4 - 54,8) mikrog·time/ml. Resultaterne viste, at AUC for abacavir i gennemsnit (90 % CI) steg 1,89 gange (1,32 - 2,70), og abacavirs halveringstid steg 1,58 gange (1,22 -

2,04). En definitiv anbefaling for dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion kan ikke gives på grund af en betydelig variation i eksponeringen af abacavir. Abacavir anbefales ikke til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion.

#### Nedsat nyrefunktion

Abacavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresvigt svarer til den hos patienter med normal nyrefunktion. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på begrænset erfaring bør Ziagen undgås til patienter med nyresvigt.

#### Pædiatrisk population

Ifølge kliniske studier med børn absorberes abacavir hurtigt og godt, når det gives som oral opløsning og tabletter. Eksponering af abacavir i plasma er blevet vist at være den samme for begge formuleringer, når den samme dosis administreres. Børn, som får abacavir oral opløsning i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår lamivudin-plasmaniveauer indenfor de værdier der er observeret hos voksne. Børn, som får abacavir-tabletter i henhold til doseringsanbefalingerne, opnår højere abacavir-plasmaniveauer end børn, som får oral opløsning, da der administreres højere mg/kg-doser med tabletformuleringen.

Der er ikke tilstrækkelige sikkerhedsdata til at anbefale brugen af Ziagen til børn under tre måneder. De begrænsede tilgængelige data indikerer, at en dosis på 2 mg/kg oral opløsning til nyfødte, der er under 30 dage gamle, giver lignende eller større AUC'er, sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg oral opløsning givet til ældre børn.

Farmakokinetisk data blev beregnet fra 3 farmakokinetiske studier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudie) som inkluderede børn under 12 år. Disse data er vist i tabellen nedenfor:

#### Opsummering af *steady state* abacavir-AUC (0-24) (µg-time/ml) i plasma og statistiske sammenligninger af dosering én gang daglig og 2 gange daglig på tværs af studier

Studie	Aldersgruppe	Abacavir 16 mg/kg én gang daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Abacavir 8 mg/kg 2 gange daglig Geometrisk gennemsnit (95 % CI)	Sammenligning af en <i>versus</i> 2 daglige doser Geometrisk gennemsnitsratio beregnet efter mindste kvadraters metode (90 % CI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 til 12 år (N=36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 - 17,8)	0,98 (0,89 - 1,08)
PENTA 13	3 til 12 år (N=14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 - 11,9)	1,35 (1,19 - 1,54)
PENTA 15	3 til 36 måneder (N=18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 - 13,2)	1,07 (0,92 - 1,23)

I PENTA 15-studiet er abacavirs geometriske gennemsnits-AUC (0 - 24) (95 % CI) i plasma for de fire forsøgspersoner under 12 måneder, som skiftede fra 2 daglige doser til én daglig dosis (se pkt. 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg-time/ml ved én daglig dosis og 12,7 (6,52 - 24,6) µg-time/ml ved 2 daglige doser.

#### Ældre

Farmakokinetikken af abacavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Abacavir var ikke mutagent i bakterietests, men viste aktivitet *in vitro* i kromosomafvigelsesprøven med humane lymfocytter, muselymfomcellestesten og i *in vivo* mikronukleustesten. Det svarer til den kendte aktivitet af andre nukleosidanaloger. Resultaterne indikerer, at abacavir har et svagt potentiale for at forårsage kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer.

Karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter af oralt administreret abacavir viste en stigning i forekomsten af ond- og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i clitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter og i leveren, urinblæren, lymfekirtler og i underhuden hos hunrotter.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der ikke var nogen effekt hos mus og rotter, svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker under behandling. Mens det karcinogene potentiale hos mennesker er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele.

I non-kliniske toksikologiske studier blev det påvist, at behandling med abacavir øgede levervægten hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette er ukendt. Fra kliniske studier er der ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer, som metaboliseres i leveren.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i to år. Den systemiske eksponering svarede til 7-24 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af dette fund er ikke fastlagt.

I reproduktionstoksicitetsstudier blev der observeret embryo- og føtal-toksicitet hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund inkluderede nedsat fostervægt, føtale ødemer og øget antal skeletale variationer/misdannelser, tidlig intrauterin død og dødsfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til det teratogene potentiale for abacavir som følge af denne embryo- og føtal-toksicitet.

Et fertilitetsstudie hos rotter viste, at abacavir ikke påvirkede hanlig eller hunlig fertilitet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Sorbitol 70 % (E420)  
Saccharinnatrium  
Natriumcitrat  
Vandfri citronsyre  
Methylparahydroxybenzoat (E218)  
Propylparahydroxybenzoat (E216)  
Propylenglycol (E1520)  
Maltodextrin  
Mælkesyre  
Glyceryltriacetat  
Syntetisk jordbær- og banansmagsstof  
Renset vand  
Natriumhydroxid og/eller saltsyre til justering af pH

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning af flasken: 2 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

## **6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ziagen oral opløsning findes i high density polyethylenflasker med børnesikret låg, som indeholder 240 ml.

Pakningen indeholder desuden et tilpasningsstykke af polyethylen samt en 10 ml doseringsprøjte bestående af et kammer af polypropylen (med angivelse af ml) og et stempel af polyethylen.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

En plastikadapter og en doseringsprøjte er vedlagt til nøjagtig afmåling af den foreskrevne dosis oral opløsning. Adapteren sættes i flaskehalsen og sprøjten sættes fast i adaptoren. Flasken vendes på hovedet og den korrekte mængde trækkes ud.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/112/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. juli 1999

Dato for seneste fornyelse: 21 marts 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlige for batchfrigivelse

### **Filmovertrukne tabletter**

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polen

### **Oral opløsning**

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON – TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 300 mg filmovertrukne tabletter  
abacavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 300 mg abacavir (som sulfat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter med delekærv

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**Afriv vedlagte oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden**

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner.

“Træk her” (med oplysningskort vedhæftet)

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/112/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ziagen 300 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER  
BLISTERSTRIPS**

**BLISTERFOLIE TEKST - TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 300 mg tabletter  
abacavir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## TEKST PÅ OPLYSNINGSKORT

### SIDE 1

**VIGTIGT – OPLYSNINGSKORT**  
**ZIAGEN (abacavir) tabletter**  
**Hav altid dette kort med dig**

Da Ziagen indeholder abacavir kan nogle patienter, som tager Ziagen, få en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion), som **kan være livstruende**, hvis behandling med Ziagen fortsættes.

**KONTAKT DIN LÆGE OMGÅENDE for at få at vide, om du skal stoppe med at tage Ziagen, hvis:**

- 1) **du får udslæt ELLER**
- 2) **du får et eller flere symptomer fra mindst TO af følgende grupper**
  - feber
  - åndenød, ondt i halsen eller hoste
  - kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
  - udtalt træthed, smerter eller en generel følelse af at være syg.

Hvis du er stoppet med at tage Ziagen på grund af denne reaktion, **MÅ DU ALDRIG TAGE** Ziagen eller andre lægemidler indeholdende abacavir (f.eks. Kivexa, Trizivir eller Triumeq) igen, da du **inden for timer** kan risikere et livstruende fald i blodtrykket eller at dø.

(se bagsiden)

### SIDE 2

Du skal straks kontakte din læge, hvis du tror, du har en overfølsomhedsreaktion over for Ziagen. Skriv oplysningerne om din læge her:

Læge: ..... Tlf.: .....

**Hvis din læge ikke træffes, skal du hurtigst muligt søge anden lægehjælp (f.eks. skadestuen på det nærmeste hospital).**

For generel information om Ziagen, kontakt GlaxoSmithKline Pharma A/S på tlf.: +45 36 35 91 00.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE  
FLASKEETIKET – ORAL OPLØSNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 20 mg/ml oral opløsning  
abacavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml oral opløsning indeholder 20 mg abacavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder blandt andet: sorbitol (340 mg/ml, E420), methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216) og propylenglycol (E1520). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml oral opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**Afriv vedlagte oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden**

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner.

“Træk her” (med oplysningskort vedhæftet)

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Kasseres 2 måneder efter første åbning

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/112/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ziagen 20 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE  
FLASKEETIKET – ORAL OPLØSNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 20 mg/ml oral opløsning  
abacavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml oral opløsning indeholder 20 mg abacavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder blandt andet: sorbitol (340 mg/ml, E420), methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216) og propylenglycol (E1520). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml oral opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Kasseres 2 måneder efter første åbning



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/99/112/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## TEKST PÅ OPLYSNINGSKORT

### SIDE 1

**VIGTIGT – OPLYSNINGSKORT**  
**ZIAGEN (abacavir) oral opløsning**  
**Hav altid dette kort med dig**

Da Ziagen indeholder abacavir kan nogle patienter, som tager Ziagen, få en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion), som **kan være livstruende**, hvis behandling med Ziagen fortsættes.

**KONTAKT DIN LÆGE OMGÅENDE for at få at vide, om du skal stoppe med at tage Ziagen, hvis:**

- 1) **du får udslæt ELLER**
- 2) **du får et eller flere symptomer fra mindst TO af følgende grupper**
  - feber
  - åndenød, ondt i halsen eller hoste
  - kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
  - udtalt træthed, smerter eller en generel følelse af at være syg.

Hvis du er stoppet med at tage Ziagen på grund af denne reaktion, **MÅ DU ALDRIG TAGE** Ziagen eller andre lægemidler indeholdende abacavir (f.eks. Kivexa, Trizivir eller Triumeq) igen, da du **inden for timer** kan risikere et livstruende fald i blodtrykket eller at dø.

(se bagsiden)

### SIDE 2

Du skal straks kontakte din læge, hvis du tror, du har en overfølsomhedsreaktion over for Ziagen. Skriv oplysningerne om din læge her:

Læge: ..... Tlf.: .....

**Hvis din læge ikke træffes, skal du hurtigst muligt søge anden lægehjælp (f.eks. skadestuen på det nærmeste hospital).**

For generel information om Ziagen, kontakt GlaxoSmithKline Pharma A/S på tlf.: +45 36 35 91 00.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ziagen 300 mg filmovertrukne tabletter abacavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **VIGTIGT - Overfølsomhedsreaktioner**

**Ziagen indeholder abacavir** (der også er et aktivt stof i lægemidler som **Kivexa**, **Triumeq** og **Trizivir**). Nogle personer, der tager abacavir, kan få en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion), som kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage lægemidler indeholdende abacavir.

**Læs omhyggeligt alle oplysningerne i boksen 'Overfølsomhedsreaktioner' under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Ziagen for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhed over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ziagen
3. Sådan skal du tage Ziagen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

**Ziagen anvendes til behandling af hiv-infektioner (humant immundefektvirus).**

Ziagen indeholder det aktive stof abacavir. Abacavir tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Ziagen helbreder ikke hiv-infektionen, men nedsætter mængden af virus i kroppen og holder den på et lavt niveau. Ziagen øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvid blodcelle, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Ziagen. Din læge vil følge virkningen af din behandling.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ziagen

### Tag ikke Ziagen

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) over for abacavir (eller andre lægemidler, der indeholder abacavir, f.eks. **Trizivir**, **Triumeq** eller **Kivexa**) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

**Læs grundigt alle oplysningerne om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4.**

**Tal med lægen**, hvis du mener, at ovenstående gælder for dig.

### Vær ekstra forsigtig med at tage Ziagen

Nogle personer, der tager Ziagen mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du har en **middelsvær eller svær leversygdom**
- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)
- hvis du har en **alvorlig nyresygdom**.

**Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.** Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

### Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B\*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion).

**Læs alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner grundigt under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### Risiko for hjerte-kar-tilfælde

Det kan ikke udelukkes, at abacavir kan øge risikoen for at få et hjerte-kar-tilfælde.

**Fortæl det til lægen**, hvis du har hjerte-kar-problemer, hvis du ryger eller hvis du har andre sygdomme, der kan øge din risiko for hjerte-kar-sygdomme, såsom forhøjet blodtryk eller sukkersyge. Du må ikke stoppe med at tage Ziagen, medmindre lægen anbefaler dig at gøre det.

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektioner, får andre bivirkninger, der kan være alvorlige. Du skal kende til vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Ziagen.

**Læs oplysningerne under 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### **Brug af andre lægemidler sammen med Ziagen**

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler**, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage andre lægemidler, mens du er i behandling med Ziagen.

### **Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Ziagen og omvendt**

Disse omfatter:

- **Phenytoin**, til behandling af **epilepsi**.  
**Tal med lægen**, hvis du tager phenytoin. Lægen vil eventuelt holde ekstra øje med dig, så længe du tager Ziagen.
- **Methadon**, der anvendes som **erstatning for heroin**. Abacavir øger den hastighed, hvormed methadon udskilles fra kroppen. Hvis du tager methadon, vil lægen holde øje med, om du får abstinenser. Det kan være nødvendigt at ændre dosis af methadon.  
**Tal med lægen**, hvis du tager methadon.

- **Riociguat**, til behandling af **forhøjet blodtryk i blodkarrene** (lungearterierne), der fører blodet fra hjertet til lungerne. Din læge kan have brug for at reducere din riociguat-dosis, da abacavir kan øge niveauet af riociguat i blodet.

### Graviditet

**Det anbefales ikke at tage Ziagen under graviditet.** Ziagen og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger.

Hvis du har taget Ziagen under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

### Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Ziagen kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

### Trafik- og arbejdssikkerhed

**Kør ikke bil og betjen ikke maskiner**, hvis du føler dig utilpas.

### Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Ziagen tabletter

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Ziagen

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabletterne skal synkes hele med vand. Ziagen kan tages med eller uden mad.

Hvis du ikke kan synke hele tabletter, kan du knuse dem og blande dem i lidt mad eller væske og derefter straks tage hele dosis.

### Hold regelmæssig kontakt med lægen

Ziagen hjælper med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage lægemidlet hver dag for at forhindre, at sygdommen forværres. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

**Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Ziagen uden at tale med lægen først.**

### Så meget skal du tage

#### Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg:

**Den sædvanlige dosis af Ziagen er 600 mg daglig.** Denne kan tages enten som en 300 mg tablet 2 gange daglig eller som to 300 mg tabletter én gang daglig.

#### Børn fra 1 år, der vejer mindre end 25 kg:

Dosis afhænger af barnets kropsvægt. Den anbefalede dosis er:

- **Børn, der vejer mindst 20 kg og mindre end 25 kg:** Den sædvanlige dosis er 450 mg daglig. Denne dosis kan gives enten som 150 mg (en halv tablet) om morgenen og 300 mg (en hel tablet) om aftenen eller som 450 mg (en og en halv tablet) én gang daglig. Følg lægens anvisning.
- **Børn, der vejer mindst 14 kg og mindre end 20 kg:** Den sædvanlige dosis er 300 mg daglig. Denne dosis kan gives enten som 150 mg (en halv tablet) 2 gange daglig eller som 300 mg (en hel tablet) én gang daglig. Følg lægens anvisning.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Ziagen findes også som oral opløsning (20 mg abacavir/ml) til børn over tre måneder med en kropsvægt under 14 kg, eller til patienter, der har behov for en lavere dosis, eller som ikke kan synke tabletter.

#### **Hvis du har taget for meget Ziagen**

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere Ziagen, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet.

#### **Hvis du har glemt at tage Ziagen**

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Det er vigtigt, at du tager Ziagen regelmæssigt, da der er større risiko for at få en overfølsomhedsreaktion, hvis du tager lægemidlet uregelmæssigt.

#### **Hvis du holder op med at tage Ziagen**

Hvis du er holdt op med at tage Ziagen af en eller anden grund - særligt hvis det er fordi, du mener, at du får bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

**Tal med lægen, inden du begynder at tage Ziagen igen.** Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Ziagen eller nogen andre lægemidler, som indeholder abacavir (f.eks. Triumeq, Trizivir eller Kivexa).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Ziagen igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

## **4. Bivirkninger**

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Ziagen eller andre lægemidler, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B\*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion) beskrevet i denne indlægsseddel under overskriften "Overfølsomhedsreaktioner".

**Det er meget vigtigt, at du læser og forstår oplysningerne om denne alvorlige reaktion.**

**Ud over bivirkninger ved Ziagen nævnt nedenfor,** kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere i dette afsnit.

## Overfølsomhedsreaktioner

**Ziagen** indeholder **abacavir** (der også er et aktivt stof i lægemidler som **Trizivir**, **Triumeq** og **Kivexa**).

Abacavir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, kendt som en overfølsomhedsreaktion. Disse overfølsomhedsreaktioner er set oftere hos patienter, som tager lægemidler, der indeholder abacavir.

### Hvem får en overfølsomhedsreaktion?

Alle, der tager Ziagen, kan få en overfølsomhedsreaktion over for abacavir, der kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage Ziagen.

Du har større risiko for at få sådan en overfølsomhedsreaktion, hvis du har et gen, som kaldes **HLA-B\*5701** (men du kan også få en reaktion, selvom du ikke har dette gen). Du skal derfor undersøges for, om du har dette gen, inden lægen ordinerer Ziagen. **Hvis du ved, at du har dette gen, skal du fortælle det til lægen, før du begynder at tage Ziagen.** I et klinisk forsøg udviklede 3-4 ud af 100 patienter, der blev behandlet med abacavir, og som ikke havde et gen, som kaldes HLA-B\*5701, en overfølsomhedsreaktion.

### Hvad er symptomerne?

De almindeligste symptomer er:

- feber (høj kropstemperatur) og **udslæt**.

Andre almindelige symptomer:

- kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, udtalt træthed.

Øvrige symptomer omfatter:

Smerter i led og/eller muskler, hævelse af halsen, åndenød, ondt i halsen, hoste, lejlighedsvis hovedpine, øjenbetændelse (*konjunktivit*), mundsår, lavt blodtryk, snurren eller følelsesløshed i hænder og/eller fødder.

### Hvornår opstår disse reaktioner?

Du kan få en overfølsomhedsreaktion på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Ziagen, men risikoen er størst i de første 6 uger af behandlingen.

**Hvis du plejer et barn, der er i behandling med Ziagen, er det vigtigt, at du forstår oplysningerne om overfølsomhedsreaktioner. Hvis barnet får symptomerne nævnt nedenfor, er det vigtigt, at du følger de angivne instrukser.**

### Kontakt straks lægen:

**1 hvis du får udslæt, ELLER**

**2 hvis du får symptomer fra mindst to af følgende grupper:**

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed, ømhed eller almen utilpashed.

**Lægen vil muligvis bede dig stoppe med at tage Ziagen.**

### Hvis du holder op med at tage Ziagen

Hvis du holder op med at tage Ziagen på grund af en overfølsomhedsreaktion, **må du ALDRIG MERE tage Ziagen eller andre lægemidler, der indeholder abacavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Kivexa).** Hvis du gør det, kan du inden for få timer få et alvorligt blodtryksfald, der kan medføre død.



Hvis du er holdt op med at tage Ziagen af en eller anden grund - særligt hvis det er, fordi du mener, du har bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

**Tal med lægen, inden du begynder at tage Ziagen igen.** Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Ziagen eller nogen andre lægemidler, som indeholder abacavir (f.eks. Trizivir, Triumq eller Kivexa).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

I nogle tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som kun havde et af symptomerne på oplysningskortet, før de stoppede med at tage lægemidlet.

I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som ikke havde nogle symptomer på overfølsomhed, før de stoppede med at tage lægemidlet.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Ziagen igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

**Hvis du er overfølsom over for Ziagen, skal du returnere alle dine Ziagen tabletter, så de kan blive destrueret korrekt.** Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds.

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Ziagen for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhedsreaktioner over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- overfølsomhedsreaktioner
- kvalme
- hovedpine
- opkastning
- diarré
- appetitløshed
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- udslæt.

### **Sjældne bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*).

### **Meget sjældne bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- udslæt, der kan danne blister, og som ligner små målskiver (mørk plet i midten omgivet af et lysere område, omsluttet af en mørk ring) (*erythema multiforme*)
- udbredt udslæt med blisterdannelse og hudafskalning, særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnsons syndrom*) og i alvorlige tilfælde med hudafskalning på mere end 30 % af kroppens overflade (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose).

**Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af disse symptomer.**

## Hvis du får bivirkninger

**Tal med lægen eller apotekspersonalet**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling med Ziagen kan forårsage udvikling af andre sygdomme under behandlingen af hiv.

## Symptomer på infektion eller betændelseslignende reaktioner (inflammation)

### Gamle infektioner kan blusse op

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når sådanne personer starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer opstår sandsynligvis, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner. Symptomer omfatter som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavesmerter
- åndenød

I sjældne tilfælde kan immunforsvaret, når det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomer på autoimmune forstyrrelser kan opstå mange måneder efter, at du er startet med at tage lægemidlet til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan inkludere:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme) eller rysten
- hyperaktivitet (voldsom rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kroppen.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Ziagen:

**Kontakt straks lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektioner uden at tale med lægen først.

## Du kan få knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende lægemidler, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

### Symptomer på osteonekrose omfatter:

- stive led
- smerter (særligt i hofterne, knæene eller skuldrene)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

**Tal med lægen.**

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ziagen indeholder:

Aktivt stof: Hver Ziagen filmovertrukket tablet med delekærv indeholder 300 mg abacavir (som sulfat).

Øvrige indholdsstoffer: Tabletterne: MikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat og kolloid vandfri silica. Tabletovertræk: Triacetin, methylhydroxypropylcellulose, titandioxid, polysorbat 80 og gul jernoxid.

### Udseende og pakningsstørrelser

Ziagen filmovertrukne tabletter er præget med 'GX 623' på begge sider og forsynet med delekærv. Tabletterne er gule og kapselformede og fås i blisterpakninger med 60 tabletter.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holland

### Fremstiller

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viiivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viiivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Ziagen 20 mg/ml oral opløsning**  
abacavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **VIGTIGT - Overfølsomhedsreaktioner**

**Ziagen indeholder abacavir** (der også er et aktivt stof i lægemidler som **Kivexa**, **Triumeq** og **Trizivir**). Nogle personer, der tager abacavir, kan få en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion), som kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage lægemidler indeholdende abacavir.

**Læs omhyggeligt alle oplysningerne i boksen 'Overfølsomhedsreaktioner' under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Ziagen for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhed over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ziagen
3. Sådan skal du tage Ziagen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

**Ziagen anvendes til behandling af hiv-infektioner (humant immundefektvirus).**

Ziagen indeholder det aktive stof abacavir. Abacavir tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Ziagen helbreder ikke hiv-infektionen, men nedsætter mængden af virus i kroppen og holder den på et lavt niveau. Ziagen øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Ziagen. Din læge vil følge virkningen af din behandling.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ziagen

### Tag ikke Ziagen

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) over for abacavir (eller andre lægemidler, der indeholder abacavir, f.eks. **Triumeq, Trizivir** eller **Kivexa**) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

**Læs grundigt alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4.**

**Tal med lægen**, hvis du mener, at ovenstående gælder for dig.

### Vær ekstra forsigtig med at tage Ziagen

Nogle personer, der tager Ziagen mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du har en **middelsvær** eller **svær leversygdom**
- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde)
- hvis du har en **alvorlig nyresygdom**.

**Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.** Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

### Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B\*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion).

**Læs alle oplysningerne om overfølsomhedsreaktioner grundigt under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### Risiko for hjerte-kar-tilfælde

Det kan ikke udelukkes, at abacavir kan øge risikoen for et hjerte-kar-tilfælde.

**Fortæl det til lægen**, hvis du har hjerte-kar-problemer, hvis du ryger eller hvis du har andre sygdomme, der kan øge din risiko for hjerte-kar-sygdomme, såsom forhøjet blodtryk eller sukkersyge. Du må ikke stoppe med at tage Ziagen, medmindre lægen anbefaler dig at gøre det.

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektioner, får andre bivirkninger, der kan være alvorlige. Du skal kende til vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Ziagen.

**Læs oplysningerne under 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### Brug af andre lægemidler sammen med Ziagen

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler**, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage andre lægemidler, mens du er i behandling med Ziagen.

### Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Ziagen og omvendt

Disse omfatter:

- **Phenytoin**, til behandling af **epilepsi**.  
**Tal med lægen**, hvis du tager phenytoin. Lægen vil eventuelt holde ekstra øje med dig, så længe du tager Ziagen.
- **Methadon**, der anvendes som **erstatning for heroin**. Abacavir øger den hastighed, hvormed methadon udskilles fra kroppen. Hvis du tager methadon, vil lægen holde øje med, om du får abstinenser. Det kan være nødvendigt at ændre dosis af methadon.

**Tal med lægen**, hvis du tager methadon.

- **Riociguat**, til behandling af **forhøjet blodtryk i blodkarrene** (lungearterierne), der fører blodet fra hjertet til lungerne. Din læge kan have brug for at reducere din riociguat-dosis, da abacavir kan øge niveauet af riociguat i blodet.

### **Graviditet**

**Det anbefales ikke at tage Ziagen under graviditet.** Ziagen og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger.

Hvis du har taget Ziagen under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

### **Amning**

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Ziagen kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Kør ikke bil og betjen ikke maskiner**, hvis du føler dig utilpas.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Ziagen oral opløsning**

Dette lægemiddel indeholder sødestoffet sorbitol (ca. 5 g i en 15 ml dosis), der kan have en mild afførende virkning. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Energi: 2,6 kcal pr. g sorbitol.

Ziagen indeholder også konserveringsmidler (*parahydroxybenzoater*), der kan udløse allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Ziagen oral opløsning indeholder 50 mg/ml propylenglycol. Når den tages i henhold til dosis anbefalingerne, indeholder hver 15 ml dosis cirka 750 mg propylenglycol.

- Hvis dit barn er under 5 år, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.
- Hvis du er gravid eller ammer, må du kun tage dette lægemiddel efter aftale med lægen. Din læge kan udføre ekstra kontrol, mens du tager dette lægemiddel.
- Hvis du lider af en lever- eller nyresygdom, må du kun tage dette lægemiddel efter aftale med lægen. Din læge kan udføre ekstra kontrol, mens du tager dette lægemiddel.



### 3. Sådan skal du tage Ziagen

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Ziagen kan tages med eller uden mad.

#### Hold regelmæssig kontakt med lægen

Ziagen hjælper med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage lægemidlet hver dag for at forhindre, at sygdommen forværres. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

**Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Ziagen** uden at tale med lægen først.  
**Så meget skal du tage**

**Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg:**

**Den sædvanlige dosis af Ziagen er 600 mg (30 ml) daglig.** Denne kan tages som enten 300 mg (15 ml) 2 gange daglig eller som 600 mg (30 ml) én gang daglig.

**Børn fra 3 måneder, der vejer mindre end 25 kg:**

Dosis afhænger af barnets kropsvægt. Den sædvanlige dosis er 8 mg/kg 2 gange daglig eller 16 mg/kg én gang daglig, dog maksimalt en total dosis på 600 mg daglig.

#### Afmåling og indtagelse af dosis

Brug doseringsprøjten til oral administration, der ligger i pakningen, til at afmåle den nøjagtige dosis. Når sprøjten er fuld, indeholder den 10 ml opløsning.

1. Fjern plastfolien fra sprøjten/tilpasningsstykket.
2. **Tag hættten af.** Læg den sikkert til side.
3. Fjern tilpasningsstykket fra sprøjten.
4. Hold godt fast om flasken. **Sæt tilpasningsstykket af plastik i flaskehalsen.**
5. **Sæt sprøjten godt fast** i tilpasningsstykket.
6. Vend flasken på hovedet.
7. **Træk i sprøjten stempel,** indtil sprøjten indeholder den første mængde af din samlede dosis.
8. Vend flasken. **Træk sprøjten ud** af tilpasningsstykket.
9. **Placer sprøjten i munden** med spidsen mod indersiden af kinden. **Tryk langsomt stemplet i bund,** så du får tid til at synke lægemidlet. Du må **ikke** trykke for hårdt eller sprøjte opløsningen ned i halsen, da du risikerer kvælning.
10. **Rengør sprøjten grundigt hver gang, den er blevet tømt**
11. **Gentag trin 5 til 10,** indtil du har taget din samlede dosis. *Hvis din samlede dosis f.eks. er 30 ml, skal du tage 3 sprøjter fyldt med lægemiddel.*
12. Når du har taget hele din dosis, vask sprøjten grundigt i rent vand. Lad den tørre helt, inden du bruger den igen.
13. **Luk flasken godt** med hættten. Lad tilpasningsstykket sidde.

#### Hvis du har taget for meget Ziagen

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere af Ziagen, end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet.

#### Hvis du har glemt at tage Ziagen

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Det er vigtigt, at du tager Ziagen regelmæssigt, da der er større risiko for at få en overfølsomhedsreaktion, hvis du tager lægemidlet uregelmæssigt.

#### Hvis du holder op med at tage Ziagen

Hvis du er holdt op med at tage Ziagen af en eller anden grund – særligt hvis det er fordi, du mener, at du får bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

**Tal med lægen, inden du begynder at tage Ziagen igen.** Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Ziagen eller nogen andre lægemidler, som indeholder abacavir (f.eks. Triumeq, Trizivir eller Kivexa).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Ziagen igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

#### 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Ziagen eller andre lægemidler, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B\*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion) beskrevet i denne indlægsseddel under overskriften "Overfølsomhedsreaktioner".

**Det er meget vigtigt, at du læser og forstår oplysningerne om denne alvorlige reaktion.**

**Ud over bivirkninger ved Ziagen nævnt nedenfor,** kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere i dette afsnit.

#### **Overfølsomhedsreaktioner**

**Ziagen** indeholder **abacavir** (der også er et aktivt stof i lægemidler som **Kivexa, Triumeq og Trizivir**). Abacavir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, kendt som en overfølsomhedsreaktion.

Disse overfølsomhedsreaktioner er set oftere hos patienter, som tager lægemidler, der indeholder abacavir.

#### **Hvem får sådanne reaktioner?**

Alle, der tager Ziagen, kan få en overfølsomhedsreaktion over for abacavir, der kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage Ziagen.

Du har større risiko for at få sådan en overfølsomhedsreaktion, hvis du har et gen, som kaldes **HLA-B\*5701** (men du kan også få en reaktion, selvom du ikke har dette gen). Du skal derfor undersøges for, om du har dette gen, inden lægen ordinerer Ziagen. **Hvis du ved, at du har genet HLA-B\*5701, skal du fortælle det til lægen, før du begynder at tage Ziagen.**

I et klinisk forsøg udviklede 3-4 ud af 100 patienter, der blev behandlet med abacavir, og som ikke havde et gen, som kaldes HLA-B\*5701, en overfølsomhedsreaktion.

#### **Hvad er symptomerne?**

De almindeligste symptomer er:

- **feber** (høj kropstemperatur) og **udslæt**.

Andre almindelige symptomer:

- kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, udtalt træthed.

Øvrige symptomer omfatter:

Smerter i led og/eller muskler, hævelse af halsen, åndenød, ondt i halsen, hoste, lejlighedsvis hovedpine, øjenbetændelse (konjunktivit), mundsår, lavt blodtryk, snurren eller følelsesløshed i hænder og/eller fødder.

### **Hvornår opstår disse reaktioner?**

Du kan få en overfølsomhedsreaktion på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Ziagen, men risikoen er størst i de første 6 uger af behandlingen.

**Hvis du plejer et barn, der er i behandling med Ziagen, er det vigtigt, at du forstår oplysningerne om overfølsomhedsreaktioner. Hvis barnet får symptomerne nævnt nedenfor, er det vigtigt, at du følger de angivne instrukser.**

### **Kontakt straks lægen:**

**1 Hvis du får udslæt, ELLER**

**2 Hvis du får symptomer fra mindst to af følgende grupper:**

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed, ømhed eller almen utilpashed.

**Lægen vil muligvis bede dig stoppe med at tage Ziagen.**

### **Hvis du holder op med at tage Ziagen**

Hvis du stopper med at tage Ziagen på grund af en overfølsomhedsreaktion, **må du ALDRIG MERE tage Ziagen eller andre lægemidler, der indeholder abacavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Kivexa).** Hvis du gør det, kan du inden for få timer få et alvorligt blodtryksfald, der kan medføre død.

Hvis du er holdt op med at tage Ziagen af en eller anden grund - særligt hvis det er, fordi du mener, at du har bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

**Tal med lægen, inden du begynder at tage Ziagen igen.** Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Ziagen eller nogen andre lægemidler med abacavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Kivexa).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

I nogle tilfælde er disse overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som kun havde et af symptomerne på oplysningskortet, før de stoppede med at tage lægemidlet.

I meget sjældne tilfælde er disse reaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som ikke havde haft nogen symptomer på overfølsomhed, før de stoppede med at tage lægemidlet.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Ziagen igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

**Hvis du er overfølsom over for Ziagen, skal du returnere al din Ziagen oral opløsning, så det kan blive destrueret korrekt.** Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds.

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Ziagen for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhedsreaktioner over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- overfølsomhedsreaktioner
- kvalme
- hovedpine
- opkastning
- diarré
- appetitløshed
- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- udslæt.

### Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*).

### Meget sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- udslæt, der kan danne blister, og som ligner små målskiver (mørk plet i midten omgivet af et lysere område, omsluttet af en mørk ring) (*erythema multiforme*)
- udbredt udslæt med blisterdannelse og hudafskalning, særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnsons syndrom*) og i alvorlige tilfælde med hudafskalning på mere end 30 % af kroppens overflade (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose).

**Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af disse symptomer.**

### Hvis du får bivirkninger

**Tal med lægen eller apotekspersonalet**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling med Ziagen kan forårsage udvikling af andre sygdomme under behandlingen af hiv.

### Symptomer på infektion eller betændelseslignende reaktioner (inflammation)

#### Gamle infektioner kan blusse op

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunsystem og har større risiko for at få alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når sådanne personer starter behandlingen, kan gamle, skjulte infektioner blusse op igen og medføre tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer opstår sandsynligvis, fordi kroppens immunsystem bliver stærkere, og kroppen begynder at bekæmpe disse infektioner. Symptomer omfatter som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavesmerter
- åndenød.

I sjældne tilfælde kan immunforsvaret, når det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomer på autoimmune forstyrrelser kan opstå mange måneder efter, at du er startet med at tage lægemidlet til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan inkludere:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme) eller rysten
- hyperaktivitet (voldsom rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kroppen.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Ziagen:

**Kontakt straks lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektioner uden at tale med lægen først.

### **Du kan få knogleproblemer**

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende lægemidler, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

### **Symptomerne på osteonekrose omfatter:**

- stive led
- smerter (særligt i hofterne, knæene eller skuldrene)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

**Kontakt lægen.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kasseres to måneder efter første åbning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Ziagen indeholder:**

Aktivt stof: En ml Ziagen oral opløsning indeholder 20 mg abacavir (som sulfat).

Øvrige indholdsstoffer: Sorbitol 70 % (E420), saccharinnatrium, natriumcitrat, vandfri citronsyre, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), propylenglycol (E1520), maltodextrin, mælkesyre, glyceryltriacetat, syntetisk jordbær- og banansmag, rensset vand, natriumhydroxid og/eller saltsyre til pH-justering.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Ziagen oral opløsning er en klar til gullig opløsning, der kan blive brunlig over tid, og som har jordbær/banansmag. Ziagen oral opløsning leveres i æsker, der indeholder en hvid polyethylenflaske med børnesikret låg. Flasken indeholder 240 ml (20 mg abacavir/ml) opløsning. Pakningen indeholder en 10 ml doseringssprøjte og et tilpasningsstykke i plastik til flasken.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holland

**Fremstiller**

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viiivhealthcare.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>