

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 300 mg filmdrasjerte tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg abakavir (som sulfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert (tabletter).

De gule, bikonvekse, kapselformede tablettene med delestrek er inngravert med "GX 623" på begge sidene.

Tabletten kan deles i to like deler.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Ziagen brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler til behandling av humant immunsvikt virus (HIV)-infeksjon hos voksne, ungdommer og barn (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingseffekt av Ziagen er hovedsakelig basert på resultater fra studier med et to ganger daglig doseringsregime, utført på tidligere ubehandlede voksne pasienter som fikk kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir, bør screening for bærere av HLA-B\*5701 allelet foretas på enhver HIV-smittet pasient uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B\*5701 allelet.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Ziagen kan tas med eller uten mat.

For å være sikker på at hele dosen administreres, bør tablett(e) svelges hele.

Ziagen er også tilgjengelig som en peroral mikstur til bruk hos barn over 3 måneder som veier mindre enn 14 kg, og til pasienter som ikke kan ta tabletter.

Dersom pasienten ikke er i stand til å svelge tabletter, kan disse knuses og tilsettes i halvfast mat eller drikke. Dette skal svelges umiddelbart (se pkt. 5.2).

Voksne, ungdommer og barn (som veier minst 25 kg):

Anbefalt dose av Ziagen er 600 mg daglig. Dosen kan tas enten som 300 mg (1 tablett) to ganger daglig eller 600 mg (2 tabletter) én gang daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Barn (som veier mindre enn 25 kg):

Dosering i henhold til vekt er anbefalt for Ziagen tabletter.

*Barn som veier  $\geq 20$  kg til  $< 25$  kg:* Anbefalt dose er 450 mg daglig. Den kan tas som enten 150 mg (en halv tablett) om morgenen og 300 mg (en hel tablett) om kvelden, eller 450 mg (en og en halv tablett) én gang daglig.

*Barn som veier 14 til  $< 20$  kg:* Den anbefalte dosen er 300 mg daglig. Den kan tas som enten 150 mg (en halv tablett) to ganger daglig eller 300 mg (en hel tablett) én gang daglig.

*Barn under tre måneder:* Klinisk erfaring hos barn under tre måneder er begrenset og utilstrekkelig for å kunne foreslå spesifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Pasienter som endrer doseringsregimet fra to ganger daglig til én gang daglig skal ta den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer etter den siste to ganger daglig dosen og fortsette med den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. hver 24. time. Ved endring tilbake til et to ganger daglig doseringsregime, skal pasientene ta den anbefalte to ganger daglig dosen ca. 24 timer etter den siste én gang daglig dosen.

Spesielle pasientpopulasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ziagen er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med nyresvikt (se pkt. 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*

Abakavir er hovedsakelig metabolisert i leveren. Ingen endelig doseringsanbefaling kan gis til pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, er ingen kliniske data tilgjengelig. Abakavir er derfor ikke anbefalt med mindre det vurderes nødvendig. Hvis abakavir brukes til pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon, er det nødvendig med grundig monitorering, inkludert monitorering av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Eldre*

Ingen farmakokinetiske data er for tiden tilgjengelig hos pasienter over 65 år.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor abakavir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Overfølsomhetsreaksjoner (se også pkt. 4.8):

Abakavir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) kjennetegnet ved feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer.

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høyere hos pasienter som tester positivt for HLA-B\*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet denne overfølsomhetsreaksjonen.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B\*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.

- Ziagen behandling skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B\*5701 status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B\*5701 status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir eller et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Ziagen seponeres umiddelbart**, selv ved fravær av HLA-B\*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Ziagen etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon.
- Etter at behandlingen med Ziagen er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Ziagen eller andre legemidler som inneholder abakavir** (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **aldri gjenopptas**.
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon starter opp igjen med abakavir, bør de bes om å kaste sine resterende Ziagen tabletter.

#### Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen**.

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som **kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt**. Symptomene relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende. Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt, om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

#### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

## Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

## Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert, men sammenhengen med abakavir er usikker.

## Trippelbehandling med nukleosidanaloger

For pasienter med høy virus mengde (>100.000 kopier/ml) bør valget av trippelbehandling med abakavir, lamivudin og zidovudin vurderes spesielt (se pkt. 5.1).

En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling har vært rapportert når abakavir ble brukt i kombinasjon med tenofoviridisoproksilfumarat og lamivudin som én gang daglig doseringsregime.

## Leversykdom

Sikkerheten og effekten av Ziagen har ikke blitt etablert hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Ziagen er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller avbrytelse av behandlingen.

## Pasienter ko-infisert med kronisk hepatitt B eller C virus

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretroviral kombinasjonsbehandling, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvendes det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

## Nyresykdom

Ziagen bør ikke gis til pasienter med nyresvikt (se pkt. 5.2).

## Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse

hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

### Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Ziagen eller annen antiretroviral behandling kan fremdeles utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon. Pasientene bør derfor følges nøye av leger med erfaring i behandling av HIV-sykdom.

### Overføring av HIV

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

### Myokardinfarkt

Observasjonsstudier har vist en forbindelse mellom myokardinfarkt og bruk av abakavir. De studerte har hovedsakelig vært pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler. Data fra kliniske studier viste et begrenset antall tilfeller av myokardinfarkt og kunne ikke utelukke en liten økning i risiko. Samlet sett, viser data fra observasjonelle kohorts og randomiserte studier noe inkonsistens og kan verken bekrefte eller avkrefte en årsakssammenheng mellom abakavir behandling og risiko for myokardinfarkt. Det er per i dag ingen etablert biologisk mekanisme for å forklare den potensielle økningen i risiko. Når Ziagen forskrives, bør nødvendige forholdsregler tas for å prøve å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på resultater fra *in vitro*-studier og de kjente, viktigste metabolismeveiene for abakavir, er det lite sannsynlig med P450-medierte interaksjoner med andre legemidler. P450 spiller ikke en viktig rolle i metabolismen av abakavir, og abakavir hemmer ikke metabolisme mediert av CYP 3A4. Det er også vist *in vitro* at abakavir ikke hemmer CYP 3A4, CYP2C9 eller CYP2D6-enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner. Det er ikke sett induksjon av levermetabolisme i de kliniske studiene. Det er derfor lite sannsynlig med interaksjoner med antiretrovirale proteasehemmere eller andre legemidler som metaboliseres av de viktigste P450-enzymene. Kliniske studier har vist at det ikke er klinisk signifikante interaksjoner mellom abakavir, zidovudin og lamivudin.

Potente enzyminduktorer som rifampicin, fenobarbital og fenytoin kan via innvirkning på UDP-glukuronyltransferase lett nedsette plasmakonsentrasjonen av abakavir.

*Etanol:* Abakavirs metabolisme endres ved samtidig inntak av etanol, som medfører en økning i AUC for abakavir på 41 %. Disse funnene er ikke ansett som klinisk signifikante. Abakavir har ingen effekt på metabolismen av etanol.

*Metadon:* En farmakokinetisk studie viste at administrering av abakavir 600 mg to ganger daglig sammen med metadon ga 35 % reduksjon i  $C_{max}$  for abakavir, og en times forsinkelse i  $t_{max}$ , men AUC var uforandret. Endringene i farmakokinetikken for abakavir vurderes ikke som klinisk relevante. I denne studien økte abakavir den gjennomsnittlige systemiske metadon clearance med 22 %. Induksjon av legemiddel metaboliserende enzymer kan derfor ikke ekskluderes. Pasienter som behandles med metadon og abakavir må følges opp med tanke på abstinens symptomer som tyder på underdosering, og retitring av metadon kan av og til være nødvendig.

*Retinoider:* Retinoider elimineres via alkoholdehydrogenase. Interaksjon med abakavir er mulig, men dette har ikke vært undersøkt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Ved oppstart av behandling av HIV-infeksjon med antiretrovirale legemidler hos gravide kvinner, og dermed reduksjon i risikoen for vertikal transmisjon av HIV til det nyfødte barnet, skal, som en generell regel, data fra dyrestudier tas i betraktning i tillegg til klinisk erfaring hos gravide kvinner.

I dyrestudier er det vist toksisitet for embryoet under utvikling og fosteret hos rotter, men ikke hos kaniner (se pkt. 5.3). Abakavir er vist å være karsinogen i dyremodeller (se pkt. 5.3). Det er ukjent hvor klinisk relevante disse funnene er. Placental overføring av abakavir og/eller dens relaterte metabolitter har vært vist hos mennesker.

Data fra gravide kvinner, utfallet av mer 800 eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 eksponeringer andre og tredje semester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser eller føtal/neonatal-toksitet forårsaket av abakavir. Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

##### *Mitokondriell dysfunksjon*

Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Det har vært rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

##### Amming

Abakavir og dens metabolitter skiller ut i melken hos rotter som dier. Abakavir skiller også ut i morsmelk hos mennesker. Det finnes ikke tilgjengelig data om sikkerheten av abakavir ved administrasjon til barn under tre måneder. For å unngå overføring av HIV til barnet, anbefales det at HIV-smittede kvinner ikke under noen omstendigheter ammer.

##### Fertilitet

Dyrestudier viste at abakavir ikke har noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3)

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

For mange bivirkningene som ble rapportert er det uklart om de er relatert til Ziagen, til det store antallet medikamenter som blir brukt i behandlingen av HIV-infeksjon eller som en følge av sykdomsprosessen.

Mange av bivirkningene som er oppgitt nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Mange av bivirkningene har ikke vært behandlingsbegrensede. Følgende terminologi er brukt til

klassifikasjon: Svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100 til <1/10), mindre vanlige (>1/1000 til <1/100), sjeldne (>1/10.000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10.000).

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

*Vanlige:* Anoreksi.

*Svært sjeldne:* Laktacidose.

#### Nevrologiske sykdommer

*Vanlige:* Hodepine.

#### Gastrointestinale sykdommer

*Vanlige:* Kvalme, oppkast, diaré.

*Sjeldne:* Pankreatitt

#### Hud- og underhudssykdommer

*Vanlige:* Utslett (uten systemiske symptomer).

*Svært sjeldne:* Mangeformet erytem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet

*Vanlige:* Feber, letargi, tretthet.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### Overfølsomhet for abakavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert **hos minst 10 %** av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

Hud	<b>Utslett</b> (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)
<i>Gastrointestinalkanalen</i>	<b>Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte</b> , munnsår
<i>Luftveiene</i>	<b>Dyspné, hoste</b> , sår hals, adult respiratory distress syndrome (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	<b>Feber, letargi, utilpasshet</b> , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/Psykiatrisk</i>	<b>Hodepine</b> , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspyttkjertel</i>	<b>Økte leverfunksjonsverdier</b> , hepatitt, leversvikt
<i>Skjelettmuskulatur</i>	<b>Myalgi</b> , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.



Gjenoppstartet behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

#### *Metabolske parametre*

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### *Immunt reaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### Endringer i laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier var avvikende laboratoriefunn relatert til Ziagenbehandlingen uvanlig, det var ingen forskjell i forekomst mellom pasienter som fikk Ziagen og kontrollgruppen.

#### Pediatrik populasjon

1206 HIV-infiserte pediatrike pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677). Av disse fikk 669 pasienter abakavir og lamivudin enten en eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser har blitt sett hos pediatrike pasienter som ble dosert en eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er gitt enkeltdoser på opptil 1200 mg og daglige doser på opptil 1800 mg Ziagen til pasienter i de kliniske studiene. Ingen andre bivirkninger er rapportert enn de rapportert ved normale doser. Effekt av høyere doser er ikke kjent. Ved overdosering bør pasienten overvåkes for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og standard symptomatisk behandling bør igangsettes ved behov. Det er ikke kjent om abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosid reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05A F06

#### Virkningsmekanisme

Abakavir er en nukleosid reverstranskriptasehemmer. Den er en potent selektiv hemmer av HIV-1 og HIV-2. Abakavir metaboliseres intracellulært til den aktive komponenten karbovir 5`-trifosfat (TP). *In vitro* studier har vist at virkningsmekanismen overfor HIV er hemming av HIV-reverstranskriptase, som resulterer i kjedeterminering og avbrytelse av den virale replikasjonszyklusen. Det var ingen antagonistiske effekt på den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekultur når abakavir ble gitt i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmerene (NRTIs) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI) nevirapin, eller proteasehemmer (PI) amprenavir.

#### Resistens

##### *Resistens in vitro*

Abakavir-resistente isolater av HIV-1 er selektert *in vitro*, og er forbundet med spesifikke genotypiske forandringer i reverstranskriptase (RT)-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115F). Viral resistens mot abakavir utvikles relativt langsomt *in vitro*, og krever flere mutasjoner for en klinisk relevant stigning i EC<sub>50</sub> i forhold til villtype-virus.

##### *Resistens in vivo (pasienter som tidligere ikke har fått behandling)*

Isolater fra de fleste pasientene som fikk virologisk svikt med et regime som inneholdt abakavir i pivotale kliniske studier viste enten ingen nukleosid reverstranskriptasehemmer-relaterte endringer fra utgangspunktet (45 %), eller kun M184V eller M184I seleksjon (45 %). Den samlede seleksjonsfrekvensen for M184V eller M184I var høy (54 %), og seleksjonen av L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %) var mindre vanlig. Inklusjonen av zidovudin i regimet har vist å redusere forekomsten av L74V og K65R seleksjon ved tilstedeværelse av abakavir (med zidovudin: 0/40, uten zidovudin: 15/192, 8 %).

<b>Behandling</b>	<b>Abakavir + Combivir<sup>1</sup></b>	<b>Abakavir + lamivudin + Ikke-nukleosid reverstranskriptase hemmer</b>	<b>Abakavir + lamivudin + proteasehemmer (eller proteasehemmer /ritonavir)</b>	<b>Totalt</b>
<b>Antall personer</b>	282	1094	909	2285
<b>Antall virologisk svikt</b>	43	90	158	291
<b>Antall genotyper i behandling</b>	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	141 (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>TAMer<sup>3</sup></b>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir er en fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin
2. Inkluderer 3 ikke-virologiske svikt og 4 ubekreftede virologiske svikt
3. Antall personer med  $\geq 1$  tymidinanalog mutasjon (TAM)

Tymidinanaloge mutasjoner kan bli selektert når tymidinanaloger er forbundet med abakavir. I en meta-analyse av 6 kliniske studier ble ikke tymidinanaloge mutasjoner selektert ved regimer som inneholdt abakavir uten zidovudin (0/127), men ble selektert ved regimer som inneholdt abakavir og tymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

*Resistens in vivo (pasienter som tidligere har fått behandling)*

Klinisk signifikant reduksjon i abakavirfølsomhet har blitt vist i kliniske isolater fra pasienter med ukontrollert virusreplikasjon, som tidligere har blitt behandlet med og som er resistente overfor andre nukleosidhemmere. I en meta-analyse av 5 kliniske studier med 166 personer der abakavir ble lagt til for å intensivere behandlingen, hadde 123 (74 %) M184V/I, 50 (30 %) hadde T215Y/F, 45 (27 %) hadde M41L, 30 (18 %) hadde K70R og 25 (15 %) hadde D67N. K65R var fraværende, og L74V og Y115F var mindre vanlig ( $\leq 3$  %). Logistisk regresjonsmodellering av den forutsigende verdien for genotype (justert for utgangspunktets plasma HIV-1RNA [vRNA], CD4+ celletall, antall og varighet av tidligere antiretrovirale behandlinger) viste at forekomsten av 3 eller flere mutasjoner assosiert med resistens overfor nukleosid reverstranskriptasehemmere var forbundet med redusert respons ved uke 4 ( $p=0,015$ ), eller 4 eller flere mutasjoner ved median uke 24 ( $p\leq 0,012$ ). I tillegg gir innsettingen av kompleks ved posisjon 69 eller mutasjonen Q151M, oftest funnet i kombinasjon med A62V, V75I, F77L og F116Y, høy grad av abakavirresistens.

Utgangspunkt revers transkriptase mutasjon	Uke 4 (n = 166)		
	n	Median endring vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Prosent med <400 kopier/ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
Enhver NRTI- mutasjon	82	-0,72	65 %
2 vilkårlige NRTI-assosierte mutasjoner	22	-0,82	32 %
3 vilkårlige NRTI-assosierte mutasjoner	19	-0,30	5 %
4 eller flere NRTI- assosierte mutasjoner	28	-0,07	11 %

### *Fenotypisk resistens og kryssresistens*

Fenotypisk resistens mot abakavir krever M184V med minst en annen abakavir-selektert mutasjon, eller M184V med flere tymidinanaloge mutasjoner. Fenotypisk kryssresistens mot andre nukleosid reverstranskriptasehemmere med M184V eller M184I mutasjon alene er begrenset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir beholder sine antiretrovirale aktiviteter mot slike HIV-1 varianter. Tilstedeværelse av M184V med K65R fører til kryssresistens mellom abakavir, tenofovir, didanosin og lamivudin, og M184V med L74V fører til kryssresistens mellom abakavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelse av M184V med Y115F fører til kryssresistens mellom abakavir og lamivudin. Nåværende anbefalte resistens-algoritmer kan brukes som veiledning for hensiktsmessig bruk av abakavir.

Det er sannsynligvis ingen kryssresistens mellom abakavir og andre antiretrovirale legemiddelgrupper (for eksempel proteasehemmere eller ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere).

### Klinisk effekt og sikkerhet

Behandlingseffekten av Ziagen er hovedsakelig basert på resultater fra studier utført på tidligere ubehandlede voksne pasienter som fikk Ziagen 300 mg to ganger daglig i kombinasjon med zidovudin og lamivudin.

#### *Doseringsregime to ganger daglig (300 mg):*

- *Voksne pasienter som tidligere ikke har fått antiretroviral behandling*

Hos voksne pasienter som ble behandlet med abakavir sammen med lamivudin og zidovudin var andel pasienter med ikke-detekterbar virus mengde (<400 kopier/ml) omtrent 70 % (intention to treat-analyse etter 48 uker) med tilsvarende stigning i CD4-celler.

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie har sammenlignet kombinasjonen av abakavir, lamivudin og zidovudin med kombinasjonen av indinavir, lamivudin og zidovudin hos voksne pasienter. På grunn av den høye andelen tidlig avbrytelse (42 % av pasientene avsluttet randomisert behandling ved uke 48), kan det ikke trekkes en sikker konklusjon med hensyn til likhetene mellom behandlingsregimene ved uke 48. Selv om en liknende antiviral effekt ble sett for behandlingsregimene med abakavir og indinavir, betegnet som andel pasienter med ikke-detekterbar virus mengde ( $\leq$  400 kopier/ml; intention to treat analyse (ITT), 47 % versus 49 %; as treated analyse (AT), 86 % versus 94 % for henholdsvis abakavir- og indinavirkombinasjoner), var resultatene bedre for indinavirkombinasjonen, spesielt for gruppen pasienter med høy virus mengde ( $>$  100.000 kopier/ml ved utgangspunktet; ITT, 46 % versus 55 %; AT, 84 % versus 93 % for henholdsvis abakavir og indinavir).

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (CNA 30024) ble 654 HIV- infiserte pasienter som

tidligere ikke hadde blitt behandlet med antiretrovirale midler randomisert til å få enten abakavir 300 mg to ganger daglig eller zidovudin 300 mg to ganger daglig, begge i kombinasjon med lamivudin 150 mg to ganger daglig og efavirenz 600 mg én gang daglig. Den dobbeltblinde behandlingen var av minst 48 ukers varighet. I gruppen "intent-to-treat" (ITT) oppnådde 70 % av pasientene i abakavirgruppen, sammenliknet med 69 % av pasientene i zidovudingruppen, en virologisk respons av plasma HIV-1 RNA  $\leq 50$  kopier/ml ved uke 48 (punkttestimat for behandlingsforskjell: 0,8, 95 % CI -6,3, 7,9). I "as treated" (AT) analysen var forskjellen mellom begge behandlingsgruppene mer tydelig, 88 % av pasientene i abakavirgruppen sammenliknet med 95 % av pasientene i zidovudingruppen (punkttestimat for behandlingsforskjell: -6,8, 95 % CI -11,8; -1,7). Imidlertid var begge analysene kompatible med konklusjonen "non-inferiority" mellom begge behandlingsgruppene.

ACTG5095 var en randomisert (1:1:1), dobbeltblind, placebo-kontrollert studie som ble gjennomført på 1147 voksne som var infisert med HIV-1, og som tidligere ikke hadde fått antiretroviral behandling. Studien sammenliknet 3 regimer: Zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) kontra ZDV/3TC/EFV kontra ZDV/3TC/ABC. Etter en median oppfølging etter 32 uker ble det vist at trippelbehandlingen med de 3 nukleosidene ZDV/3TC/ABC var virologisk "inferior" med de 2 andre gruppene uavhengig av virusmengdens basislinje (< eller > 100 000 kopier/ml). 26 % av pasientene i ZDV/3TC/ABC gruppen, 16 % i ZDV/3TC/EFV gruppen og 13 % i gruppen med de 4 legemidlene ble kategorisert for å ha virologisk svikt (HIV RNA >200 kopier/ml). Ved uke 48 var andelen av pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml henholdsvis 63 %, 80 % og 86 % for gruppene ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV og ZDV/3TC/ABC/EFV. "The Study Data Safety Monitoring Board" stanset ZDV/3TC/ABC gruppen på dette tidspunktet på grunn av høyere andel av pasienter med virologisk svikt. De gjenværende gruppene fortsatte blindt videre. Etter en median oppfølging etter 144 uker ble 25 % av pasientene i ZDV/3TC/ABC/EFV gruppen og 26 % i ZDV/3TC/EFV gruppen kategorisert for å ha virologisk svikt. Det var ingen signifikant forskjell i tiden til første virologiske svikt (p=0,73, log-rank test) mellom de 2 gruppene. Effekten ble ikke signifikant forbedret ved tillegg av ABC til ZDV/3TC/EFV i denne studien.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svikt (HIV RNA >200 kopier/ml)	32 uker	26 %	16 %	13 %
	144 uker	-	26 %	25 %
Virologisk suksess (48 uker HIV RNA < 50 kopier/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Voksne pasienter som tidligere har mottatt antiretroviral behandling*

Hos voksne pasienter som hadde vært moderat behandlet med antiretrovirale medikamenter ga tillegg av abakavir til kombinasjonsbehandlingen beskjedne effekter i reduisering av virusmengde (median endring 0,44 log<sub>10</sub> kopier/ml etter 16 uker).

Effekt av abakavir er liten hos pasienter som tidligere er kraftig behandlet med nukleosid reverstranskriptasehemmere. Grad av effekt som del av et nytt kombinasjonsregime vil avhenge av type og varighet av tidligere behandling, som kan ha selektert for HIV-1-varianter med kryssresistens overfor abakavir.

*Doseringsregime én gang (600 mg) daglig:*

- *Voksne pasienter som tidligere ikke har fått antiretroviral behandling*

Én gang daglig doseringsregimet av abakavir er støttet av en 48 ukers multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (CNA 30021) av 770 HIV- infiserte voksne pasienter som tidligere ikke hadde fått antiretroviral behandling. Dette var først og fremst asymptomatiske HIV- infiserte pasienter - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stadium A. De ble randomisert til å få enten abakavir 600 mg én gang daglig eller 300 mg to ganger daglig, begge i kombinasjon med efavirenz og

lamivudin gitt én gang daglig. Liknende kliniske resultater (punktestimater for behandlingsforskjell -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) ble observert for begge regimene. Ut i fra disse resultatene kan det med 95 % sikkerhet konkluderes med at den sanne forskjellen ikke er større enn 8,4 % i favør av det to ganger daglige doseringsregimet. Denne potensielle forskjellen er tilstrekkelig liten til å trekke en samlet konklusjon om "non-inferiority" for abakavir gitt én gang daglig over abakavir gitt to ganger daglig.

Det var en lav, liknende total forekomst av virologisk svikt (virusmengde >50 kopier/ml) i både én og to ganger daglig behandlingsgruppene (henholdsvis 10 % og 8 %). I de få prøvene hvor genotypisk analyse ble foretatt var det tendens til en hyppigere forekomst av nukleosid reverstranskriptasehemmer-assosierte mutasjoner i én gang daglig kontra to ganger daglig abakavirregime. På grunn av begrenset med data utledet fra denne studien, kunne ingen bestemt konklusjon bli trukket. Langtidsdata for abakavir gitt som én gang daglig doseringsregime (utover 48 uker) er på nåværende tidspunkt begrenset.

- *Voksne pasienter som tidligere har mottatt antiretroviral behandling*

I studie CAL30001 ble 182 pasienter som tidligere hadde fått antiretroviral behandling med virologisk svikt randomisert, og fikk behandling med enten den faste dose-kombinasjonen av abakavir/lamivudin (FDK) én gang daglig eller abakavir 300 mg to ganger daglig pluss lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombinasjon med tenofovir og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Resultater antyder at FDK-gruppen var "non-inferior" med gruppen som fikk abakavir to ganger daglig, basert på liknende reduksjoner i HIV-1 RNA målt som gjennomsnittlig areal under kurven minus utgangspunktet (AAUCMB, henholdsvis -1,65 log<sub>10</sub> kopier/ml mot -1,83 log<sub>10</sub> kopier/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (50 % mot 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % mot 57 %) var også liknende i hver gruppe (ITT populasjon). Ettersom kun pasienter som tidligere var blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler var inkludert i denne studien med en ubalanse i utgangspunktets virusmengde mellom gruppene, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

I studie ESS30008 ble 260 pasienter med virologisk suppresjon som fikk et førstevalgs-behandlingsregime som inneholdt abakavir 300 mg pluss lamivudin 150 mg, begge gitt to ganger daglig og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer randomisert til å fortsette med dette regimet eller bytte til abakavir/lamivudin FDK pluss en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Resultater antyder at FDK-gruppen ble assosiert med et liknende virologisk utfall ("non-inferior") sammenliknet med abakavir pluss lamivudingruppen, basert på andel av pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI -2,7, 13,5).

#### *Tilleggsinformasjon*

Sikkerhet og effekt av Ziagen i et stort antall kombinasjonsregimer med flere legemidler er ikke fullstendig undersøkt (dette gjelder særlig i kombinasjon med ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere).

Abakavir penetrerer til cerebrospinalvæsken (CSF) (se pkt. 5.2), og har vist å redusere HIV-1 RNA-nivå i CSF. Det ble imidlertid ikke sett noen effekt på neuropsykologisk yteevne når abakavir ble gitt til pasienter med AIDS-demenskompleks.

#### *Pediatrik populasjon:*

En randomisert sammenligning av behandling én gang daglig versus to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie av HIV-infiserte pasienter. 1206 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert i henhold til vektbasert doseringsanbefalinger i Verdenshelse organisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin ble 669 kvalifiserte pasienter randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering én gang daglig

med abakavir og lamivudin i minst 96 uker. Fra denne studien finnes det ikke kliniske data for barn yngre enn 1 år. Sammendrag av resultatene vises i tabellen nedenfor:

**Virologisk respons basert på plasma HIV-1 RNA færre enn 80 kopier/ml ved Uke 48 og Uke 96 for en gang daglig versus to ganger daglig abakavir + lamivudin randomiseringen i ARROW (Observed Analysis)**

	To ganger daglig N (%)	En gang daglig N (%)
<b>Uke 0 (Etter ≥36 uker med behandling)</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % to + 1,9 %), p=0,16	
<b>Uke 48</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % to +5,2 %), p=0,65	
<b>Uke 96</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % to +4,7 %), p=0,52	

Det ble vist at gruppen som fikk abakavir+lamivudin en gang daglig ikke fikk bedre resultater (var non-inferior) enn de som ble dosert to ganger daglig i henhold til en pre-spesifisert non-inferiority margin på -12 %, for det primære endepunktet <80 kopier/ml ved Uke 48 og også ved Uke 96 (sekundært endepunkt) og alle andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, <400 kopier/ml, <1000 kopier/ml), som alle sammen var godt innenfor non-inferioritymarginen. Analyser av subgrupper for heterogenitet mellom en versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet non-inferiority uavhengig av analyse metode.

I en annen studie som sammenlignet ublindede nukleosid reverstranskriptasehemmer-kombinasjoner (med eller uten blindet nelfinavir) hos barn hadde en større andel som ble behandlet med abakavir og lamivudin (71 %) eller abakavir og zidovudin (60 %) HIV-1 RNA ≤ 400 kopier/ml ved 48 uker, sammenlignet med de som ble behandlet med lamivudin og zidovudin (47 %) [p=0,09, intention to treat analyse]. På samme måte hadde en større andel barn behandlet med kombinasjoner inneholdende abakavir HIV-1 RNA ≤50 kopier/ml ved 48 uker (henholdsvis 53 %, 42 % og 28 %, p=0,07).

I en farmakokinetikk studie (PENTA 15) med fire personer under 12 måneder gamle hvor virusinfeksjonen var under kontroll, ble behandlingen byttet fra abakavir pluss lamivudin mikstur to ganger daglig til en gang daglig. Tre av personene hadde ikke målbar virusmengde og en hadde plasma HIV-RNA på 900 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke observert noe som forårsaket bekymring angående sikkerheten hos disse individene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Abakavir absorberes hurtig og godt etter peroral administrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av peroralt abakavir er hos voksne ca. 83 %. Etter peroral administrasjon er den gjennomsnittlige tid ( $t_{max}$ ) til maksimale serumkonsentrasjoner av abakavir ca. 1,5 time for tablettformuleringen og ca 1 time for miksturen.

Ved terapeutiske doser på 300 mg to ganger daglig, er gjennomsnittlig (CV)  $C_{max}$  og  $C_{min}$  ved "steady

state” for abakavir henholdsvis 3,00 µg/ml (30 %), og 0,01 µg/ml (99 %). Gjennomsnittlig (CV) AUC over et doseringsintervall på 12 timer var 6,02 µg.t/ml (29 %), ekvivalent med en daglig AUC på omtrent 12,0 µg.t/ml.  $C_{max}$  verdien for miksturen er en anelse høyere enn for tablettene. Etter en dose av 600 mg abakavir tabletter var gjennomsnittlig (CV) abakavir  $C_{max}$  omtrent 4,26 µg/ml (28 %) og gjennomsnittlig (CV)  $AUC_{\infty}$  var 11,95 µg.t/ml (21 %).

Matinntak forsinket absorpsjonen og reduserer  $C_{max}$ , men påvirket ikke den totale plasmakonsentrasjonen (AUC). Ziagen kan av den grunn tas med eller uten mat.

Administrering av knuste tabletter sammen med en liten mengde halvfast mat eller drikke forventes ikke å ha innvirkning på den farmasøytiske kvaliteten, og det forventes derfor heller ikke innvirkning på den kliniske effekten. Denne konklusjonen er basert på farmakokinetiske og fysiokjemiske data som forutsetter at pasienten knuser og overfører 100 % av tablettene og inntar dette umiddelbart.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet etter intravenøs administrasjon var ca. 0,8 l/kg, hvilket tyder på at abakavir penetrerer fritt til kroppsvev.

Undersøkelser hos HIV-infiserte pasienter har vist god penetrasjon av abakavir til CSF med et fordelingsforhold mellom CSF og plasma AUC på 30 til 44 %. De observerte verdiene for de maksimale konsentrasjonene er 9 ganger større enn  $IC_{50}$  for abakavir på 0,08 mikrogram/ml eller 0,26 mikromolar når 600 mg abakavir gis 2 ganger daglig.

Plasmaproteinbindingsstudier *in vitro* indikerer at abakavir kun i begrenset til moderat omfang (~49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Dette indikerer liten sannsynlighet for interaksjoner med andre legemidler ved fortregning av plasmaproteinbinding.

### Biotransformasjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever, og ca. 2 % av inntatt dose utskilles uomdannet via nyrene. De primære metabolismeveier hos menneske er via alkoholdehydrogenase og glukuronidering med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet, som utgjør ca. 66 % av administrert dose. Metabolittene utskilles i urinen.

### Eliminasjon

Den gjennomsnittlige halveringstiden for abakavir er ca. 1,5 time. Det er ingen betydelig akkumulasjon av abakavir etter gjentatte perorale doser av abakavir 300 mg 2 ganger daglig. Eliminering av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter primært i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir utgjør i urinen ca. 83 % av inntatt dose abakavir. Resten elimineres i fekalier.

### Intracellulær farmakokinetikk

I en studie med 20 HIV-infiserte pasienter som fikk abakavir 300 mg to ganger daglig, hvor kun en dose på 300 mg ble tatt før prøveperioden over 24 timer, var den geometriske gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved ”steady state” 20,6 timer, sammenliknet med den geometriske gjennomsnittlige halveringstiden for abakavir i plasma i denne studien på 2,6 timer. I en krysstudie av 27 HIV-infiserte pasienter var intracellulære karbovir-TP eksponeringer høyere for regimet med abakavir 600 mg én gang daglig ( $AUC_{24,ss} + 32 \%$ ,  $C_{maks24,ss} + 99 \%$  og  $C_{trough} + 18 \%$ ) sammenliknet med regimet 300 mg to ganger daglig. Samlet støtter disse dataene bruk av abakavir 600 mg én gang daglig for behandling av HIV-infiserte pasienter. I tillegg har effekten og sikkerheten av abakavir én gang daglig blitt vist i en sentral klinisk studie (CNA30021, se pkt. 5.1 Klinisk erfaring).

### Spesielle pasientpopulasjoner



### *Nedsatt leverfunksjon*

Abakavir metaboliseres primært i lever. Abakavirs farmakokinetikk har blitt studert hos pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh verdi 5-6), som fikk en enkelt dose på 600 mg, median (range) AUC verdi var 24,1 (10,4 til 54,8) ug.time/ml. Resultatene viste at det var en gjennomsnittlig (90 % KI) økning på 1,89 ganger [1,32; 2,70] i AUC for abakavir, og en økning på 1,58 ganger [1,22; 2,04] i abakavirs halveringstid. På grunn av betydelig variasjon i eksponering for abakavir er det ikke mulig å gi endelig anbefaling for dosereduksjon for pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon. Abakavir er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Abakavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abakavir utskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med nyresvikt tilsvarende den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av begrenset erfaring, bør Ziagen unngås hos pasienter med nyresvikt.

### Pediatrisk populasjon

Ifølge kliniske studier utført hos barn, absorberes abakavir raskt og godt etter inntak av mikstur og tablettformuleringer. Eksponering av abakavir i plasma er vist å være den samme for begge formuleringene når samme dose blir gitt. Barn som får abakavir mikstur i henhold til anbefalt dosering oppnår lik eksponering av abakavir i plasma som hos voksne. Barn som får abakavir tabletter i henhold til anbefalt dosering oppnår høyere eksponering av abakavir i plasma enn barn som får mikstur fordi høyere mg/kg doser blir gitt med tablettformuleringen.

Det er ikke tilstrekkelig med sikkerhetsdata til å kunne anbefale bruk av Ziagen til spedbarn under tre måneder. De begrensede data som finnes indikerer at en dose mikstur på 2 mg/kg til nyfødte under 30 dager gamle gir tilsvarende eller større AUCs sammenlignet med doseringen på 8 mg/kg mikstur som gis til eldre barn.

Farmakokinetikkdata hentet fra 3 farmakokinetikkstudier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudien) med barn under 12 år. Dataene vises i tabellen nedenfor:

### **Sammendrag av ”Steady-State” plasma abakavir AUC (0-24) (µg.t/ml) og statistiske sammenligninger for en og to ganger daglig administreringen på tvers av studier.**

<b>Studie</b>	<b>Aldersgruppe</b>	<b>Abakavir 16 mg/kg dosering en gang daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)</b>	<b>Abakavir 8 mg/kg dosering to ganger daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)</b>	<b>En versus to ganger daglig sammenligning Geometrisk gjennomsnitt (90 % CI)</b>
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	2 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-studien er den geometriske gjennomsnittlige plasma AUC(0-24) (95 % CI) for abakavir for fire personer under 12 måneder som byttet fra to ganger daglig til en gang daglig, 15,9 (8,86, 28,5) µg.t/ml for en gang daglig dosering og 12,7 (6,52, 24,6) µg.t/ml for to ganger daglig dosering.

*Eldre*

Farmakokinetikken til abakavir er ikke undersøkt hos pasienter over 65 år.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Abakavir var ikke mutagent i bakterietest, men viste aktivitet *in vitro* i kromosomabberasjonstest med humane lymfocytter, muselymfomcelletesten og *in vivo* i mikronukleustest. Dette er også sett hos andre nukleosidanaloger. Resultatene indikerer at abakavir har et svakt potensiale til å forårsake kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høye konsentrasjoner.

Karsinogenitets studier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i forekomst av maligne og ikke-maligne tumorer. Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hannkjønn og klitoriskjertelen hos hunnkjønn i begge arter, og i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg per dag hos mus og 600 mg/kg per dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotter var ekvivalent til 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Mens det karsinogene potensiale for mennesker er ukjent, tyder disse data på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den kliniske effekten.

I pre-kliniske toksikologi studier førte behandling med abakavir hos rotter og aper til økt levervekt, men den kliniske betydningen av dette er ukjent. Fra kliniske studier er det ingen tegn på at abakavir er hepatotoksisk. Hos mennesker er det ikke observert autoinduksjon av metabolismen av abakavir eller induksjon av metabolismen av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert mild myokardial degenerasjon i hjertet hos mus og rotter etter administrasjon av abakavir i to år. De systemiske eksponeringene var ekvivalente med 7 til 24 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske betydningen av disse funn er ikke fastslått.

I reproduksjontoksikologiske studier er det sett toksisitet i utviklingen av embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene inkluderte redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig uterin død og dødfødsel. Det er ikke mulig å trekke konklusjoner med tanke på teratogent potensiale av abakavir på grunn av denne embryoføtale toksisitet.

Fertilitetsstudie hos rotter viste ingen effekt av abakavir på fertilitet hos verken hann- eller hunnkjønn.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

*Tablettkjerne:*

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

*Drasjering:*

Glyseroltriacetat

Hypromellose

Titandioksid

Polysorbat 80

Jernoksid, gult

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger med barnesikret folie (polyvinylklorid/aluminium/papir) som inneholder 60 tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/112/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. juli 1999

Dato for siste fornyelse: 21. mars 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ziagen 20 mg/ml mikstur, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 20 mg abakavir (som sulfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Metylparahydroksybenzoat (E218) 1,5 mg/ml

Propylparahydroksybenzoat (E216) 0,18 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Miksturen er en klar til svakt opaliserende gul, vandig oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ziagen brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler til behandling av humant immunsvikt virus (HIV)-infeksjon hos voksne, ungdom og barn (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingseffekt av Ziagen er hovedsakelig basert på resultater fra studier med et to ganger daglig doseringsregime, utført på tidligere ubehandlede voksne pasienter som fikk kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir, bør screening for bærere av HLA-B\*5701 allelet foretas på enhver HIV-smittet pasient uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B\*5701 allelet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Ziagen kan tas med eller uten mat.

Ziagen finnes også som tablett.

#### Voksne, ungdommer og barn (som veier minst 25 kg)

Anbefalt dose av Ziagen er 600 mg (30 ml) daglig. Dosen kan tas enten som 300 mg (15 ml) to ganger daglig eller 600 mg (30 ml) én gang daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter som endrer doseringsregimet til én gang daglig skal ta 300 mg (15 ml) to ganger daglig og endre til 600 mg (30 ml) én gang daglig påfølgende morgen. Dersom et doseringsregime om kvelden foretrekkes, skal kun 300 mg (15 ml) Ziagen tas første morgenen etterfulgt av 600 mg (30 ml) om kvelden. Ved endring tilbake til et to ganger daglig doseringsregime, skal pasientene fullføre dagens

behandling og starte med 300 mg (15 ml) to ganger daglig påfølgende morgen.

Barn (som veier mindre enn 25 kg):

*Barn fra 1 år:* Anbefalt dose er 8 mg/kg to ganger daglig eller 16 mg/kg én gang daglig, inn til maksimum 600 mg (30 ml) daglig.

*Barn fra tre måneder til 1 år:* Anbefalt dose er 8 mg/kg to ganger daglig. Hvis behandling to ganger daglig ikke er gjennomførbart kan dosering én gang daglig (16 mg/kg/dag) vurderes. Det må tas i betraktning at data for behandling én gang daglig er svært begrenset i denne populasjonen (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Barn under 3 måneder:* erfaring hos barn under tre måneder er svært begrenset (se pkt 5.2).

Pasienter som endrer doseringsregimet fra to ganger daglig til én gang daglig skal ta den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. 12 timer etter den siste to ganger daglig dosen og fortsette med den anbefalte én gang daglig dosen (som beskrevet ovenfor) ca. hver 24. time. Ved endring tilbake til et to ganger daglig doseringsregime, skal pasientene ta den anbefalte to ganger daglig dosen ca. 24 timer etter den siste én gang daglig dosen.

Spesielle pasientpopulasjoner

*Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ziagen er imidlertid ikke anbefalt hos pasienter med nyresvikt (se pkt. 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*

Abakavir er hovedsakelig metabolisert i leveren. Ingen endelig doseringsanbefaling kan gis til pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, er ingen kliniske data tilgjengelig. Abakavir er derfor ikke anbefalt med mindre det vurderes nødvendig. Hvis abakavir brukes til pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon, er det nødvendig med grundig monitorering, inkludert monitorering av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt.4.4 og 5.2).

*Eldre*

Ingen farmakokinetiske data er for nåværende tilgjengelig hos pasienter over 65 år.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor abakavir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Overfølsomhetsreaksjoner (se også pkt. 4.8):

Abakavir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) kjennetegnet ved feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer. Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høyere hos pasienter som tester positivt for HLA-B\*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet denne overfølsomhetsreaksjonen.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B\*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.
- Ziagen behandling skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B\*5701 status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B\*5701 status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir eller et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Ziagen seponeres umiddelbart**, selv ved fravær av HLA-B\*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Ziagen etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon.
- Etter at behandlingen med Ziagen er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Ziagen eller andre legemidler som inneholder abakavir** (f.eks. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **aldri gjenopptas**.
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon starter opp igjen med abakavir, bør de bes om å kaste resterende Ziagen mikstur.

#### Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen**.

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som **kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt**. Symptomene relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende. Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt, om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

#### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske

funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert, men sammenhengen med abakavir er usikker.

### Trippelbehandling med nukleosidanaloger

For pasienter med høy virus mengde (>100.000 kopier/ml) bør valget av trippelbehandling med abakavir, lamivudin og zidovudin vurderes spesielt (se pkt. 5.1).

En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling har vært rapportert når abakavir ble brukt i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat og lamivudin som én gang daglig doseringsregime.

### Leversykdom

Sikkerheten og effekten av Ziagen har ikke blitt etablert hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Ziagen er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller avbrytelse av behandlingen.

### Pasienter ko-infisert med kronisk hepatitt B eller C virus

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretroviral kombinasjonsbehandling, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvendes det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

### Nyresykdom

Ziagen bør ikke gis til pasienter med nyresvikt (se pkt. 5.2).

### Hjelpestoffer

Ziagen mikstur, oppløsning, inneholder 340 mg/ml sorbitol. Ved anbefalt dosering inneholder hver dose á 15 ml omtrent 5 g sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige fruktoseintoleranseproblemer skal ikke bruke dette legemidlet. Sorbitol kan ha en mild lakserende effekt. Kaloriverdien for sorbitol er 2,6 kcal/g. Ziagen mikstur inneholder også metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

### Immunt reaktiveringssyndrom:

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

### Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Ziagen eller annen antiretroviral behandling kan fremdeles utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon. Pasientene bør derfor følges nøye av leger med erfaring i behandling av HIV-sykdom.

### Overføring av HIV

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

### Myokardinfarkt

Observasjonsstudier har vist en forbindelse mellom myokardinfarkt og bruk av abakavir. De studerte har hovedsakelig vært pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler. Data fra kliniske studier viste et begrenset antall tilfeller av myokardinfarkt og kunne ikke utelukke en liten økning i risiko. Samlet sett, viser data fra observasjonelle kohorts og randomiserte studier noe inkonsistens og kan verken bekrefte eller avkrefte en årsakssammenheng mellom abakavir behandling og risiko for myokardinfarkt. Det er per i dag ingen etablert biologisk mekanisme for å forklare den potensielle økningen i risiko. Når Ziagen forskrives, bør nødvendige forholdsregler tas for å prøve å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på resultater fra *in vitro*-studier og de kjente, viktigste metabolismeveiene for abakavir, er det lite sannsynlig med P450-medierte interaksjoner med andre legemidler. P450 spiller ikke en viktig rolle i metabolismen av abakavir, og abakavir hemmer ikke metabolisme mediert av CYP 3A4. Det er også vist *in vitro* at abakavir ikke hemmer CYP 3A4, CYP2C9 eller CYP2D6-enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner. Det er ikke sett induksjon av levermetabolisme i de kliniske studiene. Det er derfor lite sannsynlig med interaksjoner med antiretrovirale proteasehemmere eller andre legemidler som metaboliseres av de viktigste P450-enzymene. Kliniske studier har vist at det ikke er klinisk signifikante interaksjoner mellom abakavir, zidovudin og lamivudin.

Potente enzyminduktorer som rifampicin, fenobarbital og fenytoin kan via innvirkning på UDP-glukuronyltransferase lett nedsette plasmakonsentrasjonen av abakavir.



*Etanol:* Abakavirs metabolisme endres ved samtidig inntak av etanol, som medfører en økning i AUC for abakavir på 41 %. Disse funnene er ikke ansett som klinisk signifikante. Abakavir har ingen effekt på metabolismen av etanol.

*Metadon:* En farmakokinetisk studie viste at administrering av abakavir 600 mg to ganger daglig sammen med metadon ga 35 % reduksjon i  $C_{max}$  for abakavir, og en times forsinkelse i  $t_{max}$ , men AUC var uforandret. Endringene i farmakokinetikken for abakavir vurderes ikke som klinisk relevante. I denne studien økte abakavir det gjennomsnittlige systemiske metadon clearance med 22 %. Induksjon av legemiddel metaboliserende enzymer kan derfor ikke ekskluderes. Pasienter som behandles med metadon og abakavir må følges opp med tanke på abstinens symptomer som tyder på underdosering, og retirering av metadon kan av og til være nødvendig.

*Retinoider:* Retinoider elimineres via alkoholdehydrogenase. Interaksjon med abakavir er mulig, men dette har ikke vært undersøkt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Ved oppstart av behandling av HIV-infeksjon med antiretrovirale legemidler hos gravide kvinner, og dermed reduksjon i risikoen for vertikal transmisjon av HIV til det nyfødte barnet, skal, som en generell regel, data fra dyrestudier tas i betraktning i tillegg til klinisk erfaring hos gravide kvinner.

I dyrestudier er det vist toksisitet for embryoet under utvikling og fosteret hos rotter, men ikke hos kaniner (se pkt. 5.3). Abakavir er vist å være karsinogen i dyremodeller (se pkt. 5.3). Det er ukjent hvor klinisk relevante disse funnene er. Placental overføring av abakavir og/eller dens relaterte metabolitter har vært vist hos mennesker.

Data fra gravide kvinner, utfallet av mer 800 eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 eksponeringer andre og tredje semester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser eller føtal/neonatal-toksisitet forårsaket av abakavir. Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

*Mitokondriell dysfunksjon:* nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Det har vært rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

### Amming

Abakavir og dens metabolitter skiller ut i melken hos rotter som dier. Abakavir skiller også ut i morsmelk hos mennesker. Det finnes ikke tilgjengelig data om sikkerheten av abakavir ved administrasjon til barn under tre måneder. For å unngå overføring av HIV til barnet, anbefales det at HIV-smittede kvinner ikke under noen omstendigheter ammer.

### Fertilitet

Dyrestudier viste at abakavir ikke har noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3)

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

For mange bivirkningene som ble rapportert er det uklart om de er relatert til Ziagen, til det store

antallet medikamenter som blir brukt i behandlingen av HIV-infeksjon eller som en følge av sykdomsprosessen.

Mange av bivirkningene som er oppgitt nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Mange av bivirkningene har ikke vært behandlingsbegrensede. Følgende terminologi er brukt til klassifikasjon: Svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100 til <1/10), mindre vanlige (>1/1000 til <1/100), sjeldne (>1/10.000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10.000).

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

*Vanlige:* Anoreksi.

*Svært sjeldne:* Laktacidose.

#### Nevrologiske sykdommer

*Vanlige:* Hodepine.

#### Gastrointestinale sykdommer

*Vanlige:* Kvalme, oppkast, diaré.

*Sjeldne:* Pankreatitt

#### Hud- og underhudssykdommer

*Vanlige:* Utslett (uten systemiske symptomer).

*Svært sjeldne:* Mangeformet erytem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet

*Vanlige:* Feber, letargi, tretthet.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### Overfølsomhet for abakavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert **hos minst 10 %** av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

Hud	<b>Utslett</b> (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)
<i>Gastrointestinalkanalen</i>	<b>Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte</b> , munnsår
<i>Luftveiene</i>	<b>Dyspné, hoste</b> , sår hals, adult respiratory distress syndrome (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	<b>Feber, letargi, utilpasshet</b> , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/Psykiatrisk</i>	<b>Hodepine</b> , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni

<i>Lever/bukspyttkjertel</i>	<b>Økte leverfunksjonsverdier</b> , hepatitt, leversvikt
<i>Skjelettmuskulatur</i>	<b>Myalgi</b> , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.

Gjenoppstartet behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

#### *Metabolske parametre*

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### *Immunt reaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### Endringer i laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier var avvikende laboratoriefunn relatert til Ziagenbehandlingen uvanlig, det var ingen forskjell i forekomst mellom pasienter som fikk Ziagen og kontrollgruppen.

#### Pediatrik populasjon

1206 HIV-infiserte pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677). Av disse fikk 669 pasienter abakavir og lamivudin enten en eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser har blitt sett hos pediatriske pasienter som ble dosert en eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er gitt enkeltdoser på opptil 1200 mg og daglige doser på opptil 1800 mg Ziagen til pasienter i de

kliniske studiene. Ingen andre bivirkninger er rapportert enn de rapportert ved normale doser. Effekt av høyere doser er ikke kjent. Ved overdosering bør pasienten overvåkes for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og standard symptomatisk behandling bør igangsettes ved behov. Det er ikke kjent om abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosid reverstranskriptasehemmere. ATC-kode: J05A F06

#### Virkningsmekanisme

Abakavir er en nukleosid reverstranskriptasehemmer. Den er en potent selektiv hemmer av HIV-1 og HIV-2. Abakavir metaboliseres intracellulært til den aktive komponenten karbovir 5`-trifosfat (TP). *In vitro* studier har vist at virkningsmekanismen overfor HIV er hemming av HIV-reverstranskriptase, som resulterer i kjedeterminering og avbrytelse av den virale replikasjonszyklusen. Det var ingen antagonistiske effekt på den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekultur når abakavir ble gitt i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmerene (NRTIs) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI) nevirapin, eller proteasehemmer (PI) amprenavir.

#### Resistens

##### *Resistens in vitro*

Abakavir-resistente isolater av HIV-1 er selektert *in vitro*, og er forbundet med spesifikke genotypiske forandringer i reverstranskriptase (RT)-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115F). Viral resistens mot abakavir utvikles relativt langsomt *in vitro*, og krever flere mutasjoner for en klinisk relevant stigning i EC<sub>50</sub> i forhold til villtype-virus.

##### *Resistens in vivo (pasienter som tidligere ikke har fått behandling)*

Isolater fra de fleste pasientene som fikk virologisk svikt med et regime som inneholdt abakavir i pivotale kliniske studier viste enten ingen nukleosid reverstranskriptasehemmer-relaterte endringer fra utgangspunktet (45 %), eller kun M184V eller M184I seleksjon (45 %). Den samlede seleksjonsfrekvensen for M184V eller M184I var høy (54 %), og seleksjonen av L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %) var mindre vanlig. Inklusjonen av zidovudin i regimet har vist å redusere forekomsten av L74V og K65R seleksjon ved tilstedeværelse av abakavir (med zidovudin: 0/40, uten zidovudin: 15/192, 8 %).

<b>Behandling</b>	<b>Abakavir + Combivir<sup>1</sup></b>	<b>Abakavir + lamivudin + Ikke-nukleosid reverstranskriptase hemmer</b>	<b>Abakavir + lamivudin + proteasehemmer (eller proteasehemmer /ritonavir)</b>	<b>Totalt</b>
<b>Antall personer</b>	282	1094	909	2285
<b>Antall virologisk svikt</b>	43	90	158	291
<b>Antall genotyper i behandling</b>	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	141 (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>TAMer<sup>3</sup></b>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir er en fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin
2. Inkluderer 3 ikke-virologiske svikt og 4 ubekreftede virologiske svikt
3. Antall personer med  $\geq 1$  tymidinanalog mutasjon (TAM)

Tymidinanaloge mutasjoner kan bli selektert når tymidinanaloger er forbundet med abakavir. I en meta-analyse av 6 kliniske studier ble ikke tymidinanaloge mutasjoner selektert ved regimer som inneholdt abakavir uten zidovudin (0/127), men ble selektert ved regimer som inneholdt abakavir og tymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

*Resistens in vivo (pasienter som tidligere har fått behandling)*

Klinisk signifikant reduksjon i abakavirfølsomhet har blitt vist i kliniske isolater fra pasienter med ukontrollert virusreplikasjon, som tidligere har blitt behandlet med og som er resistente overfor andre nukleosidhemmere. I en meta-analyse av 5 kliniske studier med 166 personer der abakavir ble lagt til for å intensivere behandlingen, hadde 123 (74 %) M184V/I, 50 (30 %) hadde T215Y/F, 45 (27 %) hadde M41L, 30 (18 %) hadde K70R og 25 (15 %) hadde D67N. K65R var fraværende, og L74V og Y115F var mindre vanlig ( $\leq 3$  %). Logistisk regresjonsmodellering av den forutsigende verdien for genotype (justert for utgangspunktets plasma HIV-1RNA [vRNA], CD4+ celletall, antall og varighet av tidligere antiretrovirale behandlinger) viste at forekomsten av 3 eller flere mutasjoner assosiert med resistens overfor nukleosid reverstranskriptasehemmere var forbundet med redusert respons ved uke 4 ( $p=0,015$ ), eller 4 eller flere mutasjoner ved median uke 24 ( $p\leq 0,012$ ). I tillegg gir innsettingen av kompleks ved posisjon 69 eller mutasjonen Q151M, oftest funnet i kombinasjon med A62V, V75I, F77L og F116Y, høy grad av abakavirresistens.

Utgangspunkt revers transkriptase mutasjon	Uke 4 (n = 166)		
	n	Median endring vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Prosent med <400 kopier/ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
Enhver NRTI- mutasjon	82	-0,72	65 %
2 vilkårlige NRTI- assosierte mutasjoner	22	-0,82	32 %
3 vilkårlige NRTI- assosierte mutasjoner	19	-0,30	5 %
4 eller flere NRTI- assosierte mutasjoner	28	-0,07	11 %

### *Fenotypisk resistens og kryssresistens*

Fenotypisk resistens mot abakavir krever M184V med minst en annen abakavir-selektert mutasjon, eller M184V med flere tymidinanaloge mutasjoner. Fenotypisk kryssresistens mot andre nukleosid reverstranskriptasehemmere med M184V eller M184I mutasjon alene er begrenset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir beholder sine antiretrovirale aktiviteter mot slike HIV-1 varianter. Tilstedeværelse av M184V med K65R fører til kryssresistens mellom abakavir, tenofovir, didanosin og lamivudin, og M184V med L74V fører til kryssresistens mellom abakavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelse av M184V med Y115F fører til kryssresistens mellom abakavir og lamivudin. Nåværende anbefalte resistens-algoritmer kan brukes som veiledning for hensiktsmessig bruk av abakavir.

Det er sannsynligvis ingen kryssresistens mellom abakavir og andre antiretrovirale legemiddelgrupper (for eksempel proteasehemmere eller ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere).

### Klinisk effekt og sikkerhet

Behandlingseffekten av Ziagen er hovedsakelig basert på resultater fra studier utført på tidligere ubehandlede voksne pasienter som fikk Ziagen 300 mg to ganger daglig i kombinasjon med zidovudin og lamivudin.

#### *Doseringsregime to ganger daglig (300 mg):*

- *Voksne pasienter som tidligere ikke har fått antiretroviral behandling*

Hos voksne pasienter som ble behandlet med abakavir sammen med lamivudin og zidovudin var andel pasienter med ikke-detekterbar virus mengde (<400 kopier/ml) omtrent 70 % (intention to treat-analyse etter 48 uker) med tilsvarende stigning i CD4-celler.

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie har sammenlignet kombinasjonen av abakavir, lamivudin og zidovudin med kombinasjonen av indinavir, lamivudin og zidovudin hos voksne pasienter. På grunn av den høye andelen tidlig avbrytelse (42 % av pasientene avsluttet randomisert behandling ved uke 48), kan det ikke trekkes en sikker konklusjon med hensyn til likhetene mellom behandlingsregimene ved uke 48. Selv om en liknende antiviral effekt ble sett for behandlingsregimene med abakavir og indinavir, betegnet som andel pasienter med ikke-detekterbar virus mengde ( $\leq$  400 kopier/ml; intention to treat analyse (ITT), 47 % versus 49 %; as treated analyse (AT), 86 % versus 94 % for henholdsvis abakavir- og indinavirkombinasjoner), var resultatene bedre for indinavirkombinasjonen, spesielt for gruppen pasienter med høy virus mengde ( $>$  100.000 kopier/ml vedutgangspunktet; ITT, 46 % versus 55 %; AT, 84 % versus 93 % for henholdsvis abakavir og indinavir).

I en multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (CNA 30024) ble 654 HIV- infiserte pasienter som

tidligere ikke hadde blitt behandlet med antiretrovirale midler randomisert til å få enten abakavir 300 mg to ganger daglig eller zidovudin 300 mg to ganger daglig, begge i kombinasjon med lamivudin 150 mg to ganger daglig og efavirenz 600 mg én gang daglig. Den dobbeltblinde behandlingen var av minst 48 ukers varighet. I gruppen "intent-to-treat" (ITT) oppnådde 70 % av pasientene i abakavirgruppen, sammenliknet med 69 % av pasientene i zidovudingruppen, en virologisk respons av plasma HIV-1 RNA  $\leq 50$  kopier/ml ved uke 48 (punkttestimat for behandlingsforskjell: 0,8, 95 % CI -6,3, 7,9). I "as treated" (AT) analysen var forskjellen mellom begge behandlingsgruppene mer tydelig, 88 % av pasientene i abakavirgruppen sammenliknet med 95 % av pasientene i zidovudingruppen (punkttestimat for behandlingsforskjell: -6,8, 95 % CI -11,8; -1,7). Imidlertid var begge analysene kompatible med konklusjonen "non-inferiority" mellom begge behandlingsgruppene.

ACTG5095 var en randomisert (1:1:1), dobbeltblind, placebo-kontrollert studie som ble gjennomført på 1147 voksne som var infisert med HIV-1, og som tidligere ikke hadde fått antiretroviral behandling. Studien sammenliknet 3 regimer: Zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) kontra ZDV/3TC/EFV kontra ZDV/3TC/ABC. Etter en median oppfølging etter 32 uker ble det vist at trippelbehandlingen med de 3 nukleosidene ZDV/3TC/ABC var virologisk "inferior" med de 2 andre gruppene uavhengig av virusmengdens basislinje (< eller > 100 000 kopier/ml). 26 % av pasientene i ZDV/3TC/ABC gruppen, 16 % i ZDV/3TC/EFV gruppen og 13 % i gruppen med de 4 legemidlene ble kategorisert for å ha virologisk svikt (HIV RNA >200 kopier/ml). Ved uke 48 var andelen av pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml henholdsvis 63 %, 80 % og 86 % for gruppene ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV og ZDV/3TC/ABC/EFV. "The Study Data Safety Monitoring Board" stanset ZDV/3TC/ABC gruppen på dette tidspunktet på grunn av høyere andel av pasienter med virologisk svikt. De gjenværende gruppene fortsatte blindt videre. Etter en median oppfølging etter 144 uker ble 25 % av pasientene i ZDV/3TC/ABC/EFV gruppen og 26 % i ZDV/3TC/EFV gruppen kategorisert for å ha virologisk svikt. Det var ingen signifikant forskjell i tiden til første virologiske svikt (p=0,73, log-rank test) mellom de 2 gruppene. Effekten ble ikke signifikant forbedret ved tillegg av ABC til ZDV/3TC/EFV i denne studien.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svikt (HIV RNA >200 kopier/ml)	32 uker	26 %	16 %	13 %
	144 uker	-	26 %	25 %
Virologisk suksess (48 uker HIV RNA < 50 kopier/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Voksne pasienter som tidligere har mottatt antiretroviral behandling*

Hos voksne pasienter som hadde vært moderat behandlet med antiretrovirale medikamenter ga tillegg av abakavir til kombinasjonsbehandlingen beskjedne effekter i reduisering av virusmengde (median endring 0,44 log<sub>10</sub> kopier/ml etter 16 uker).

Effekt av abakavir er liten hos pasienter som tidligere er kraftig behandlet med nukleosid reverstranskriptasehemmere. Grad av effekt som del av et nytt kombinasjonsregime vil avhenge av type og varighet av tidligere behandling, som kan ha selektert for HIV-1-varianter med kryssresistens overfor abakavir.

*Doseringsregime én gang (600 mg) daglig:*

- *Voksne pasienter som tidligere ikke har fått antiretroviral behandling*

Én gang daglig doseringsregimet av abakavir er støttet av en 48 ukers multisenter, dobbeltblind, kontrollert studie (CNA 30021) av 770 HIV- infiserte voksne pasienter som tidligere ikke hadde fått antiretroviral behandling. Dette var først og fremst asymptomatiske HIV- infiserte pasienter - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stadium A. De ble randomisert til å få enten abakavir 600 mg én gang daglig eller 300 mg to ganger daglig, begge i kombinasjon med efavirenz og

lamivudin gitt én gang daglig. Liknende kliniske resultater (punktestimater for behandlingsforskjell -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) ble observert for begge regimene. Ut i fra disse resultatene kan det med 95 % sikkerhet konkluderes med at den sanne forskjellen ikke er større enn 8,4 % i favør av det to ganger daglige doseringsregimet. Denne potensielle forskjellen er tilstrekkelig liten til å trekke en samlet konklusjon om "non-inferiority" for abakavir gitt én gang daglig over abakavir gitt to ganger daglig.

Det var en lav, liknende total forekomst av virologisk svikt (virusmengde >50 kopier/ml) i både én og to ganger daglig behandlingsgruppene (henholdsvis 10 % og 8 %). I de få prøvene hvor genotypisk analyse ble foretatt var det tendens til en hyppigere forekomst av nukleosid reverstranskriptasehemmer-assosierte mutasjoner i én gang daglig kontra to ganger daglig abakavirregime. På grunn av begrenset med data utledet fra denne studien, kunne ingen bestemt konklusjon bli trukket. Langtidsdata for abakavir gitt som én gang daglig doseringsregime (utover 48 uker) er på nåværende tidspunkt begrenset.

- *Voksne pasienter som tidligere har mottatt antiretroviral behandling*

I studie CAL30001 ble 182 pasienter som tidligere hadde fått antiretroviral behandling med virologisk svikt randomisert, og fikk behandling med enten den faste dose-kombinasjonen av abakavir/lamivudin (FDK) én gang daglig eller abakavir 300 mg to ganger daglig pluss lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombinasjon med tenofovir og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Resultater antyder at FDK-gruppen var "non-inferior" med gruppen som fikk abakavir to ganger daglig, basert på liknende reduksjoner i HIV-1 RNA målt som gjennomsnittlig areal under kurven minus utgangspunktet (AAUCMB, henholdsvis -1,65 log<sub>10</sub> kopier/ml mot -1,83 log<sub>10</sub> kopier/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (50 % mot 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % mot 57 %) var også liknende i hver gruppe (ITT populasjon). Ettersom kun pasienter som tidligere var blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler var inkludert i denne studien med en ubalanse i utgangspunktets virusmengde mellomgruppene, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

I studie ESS30008 ble 260 pasienter med virologisk suppresjon som fikk et førstevalgs-behandlingsregime som inneholdt abakavir 300 mg pluss lamivudin 150 mg, begge gitt to ganger daglig og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer randomisert til å fortsette med dette regimet eller bytte til abakavir/lamivudin FDK pluss en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Resultater antyder at FDK-gruppen ble assosiert med et liknende virologisk utfall ("non-inferior") sammenliknet med abakavir pluss lamivudingruppen, basert på andel av pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI -2,7, 13,5).

#### *Tilleggsinformasjon:*

Sikkerhet og effekt av Ziagen i et stort antall kombinasjonsregimer med flere legemidler er ikke fullstendig undersøkt (dette gjelder særlig i kombinasjon med ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere).

Abakavir penetrerer til cerebrospinalvæsken (CSF) (se pkt. 5.2), og har vist å redusere HIV-1 RNA-nivå i CSF. Det ble imidlertid ikke sett noen effekt på neuropsykologisk yteevne når abakavir ble gitt til pasienter med AIDS-demenskompleks.

#### *Pediatrik populasjon*

En randomisert sammenligning av behandling en gang daglig versus to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie av HIV-infiserte pasienter. 1206 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert i henhold til vektbasert doseringsanbefalinger i Verdenshelse organisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin ble 669 kvalifiserte pasienter randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering en gang daglig



med abakavir og lamivudin i minst 96 uker. Fra denne studien finnes det ikke kliniske data for barn yngre enn 1 år. Sammendrag av resultatene vises i tabellen nedenfor:

**Virologisk respons basert på plasma HIV-1 RNA færre enn 80 kopier/ml ved Uke 48 og Uke 96 for en gang daglig versus to ganger daglig abakavir + lamivudin randomiseringen i ARROW (Observed Analysis)**

	To ganger daglig N (%)	En gang daglig N (%)
<b>Uke 0 (Etter ≥36 uker med behandling)</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-4,8 % (95 % CI -11,5 % to + 1,9 %), p=0,16	
<b>Uke 48</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-1,6 % (95 % CI -8,4 % to +5,2 %), p=0,65	
<b>Uke 96</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 kopier/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko forskjell (en gang daglig-to ganger daglig)	-2,3 % (95 % CI -9,3 % to +4,7 %), p=0,52	

Det ble vist at gruppen som fikk abakavir+lamivudin en gang daglig ikke fikk bedre resultater (var non-inferior) enn de som ble dosert to ganger daglig i henhold til en pre-spesifisert non-inferiority margin på -12 %, for det primære endepunktet <80 kopier/ml ved Uke 48 og også ved Uke 96 (sekundært endepunkt) og alle andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, <400 kopier/ml, <1000 kopier/ml), som alle sammen var godt innenfor non-inferioritymarginen. Analyser av subgrupper for heterogenitet mellom en versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet non-inferiority uavhengig av analyse metode.

I en annen studie som sammenlignet ublindede nukleosid reverstranskriptasehemmer-kombinasjoner (med eller uten blindet nelfinavir) hos barn hadde en større andel som ble behandlet med abakavir og lamivudin (71 %) eller abakavir og zidovudin (60 %) HIV-1 RNA ≤ 400 kopier/ml ved 48 uker, sammenlignet med de som ble behandlet med lamivudin og zidovudin (47 %) [p=0,09, intention to treat analyse]. På samme måte hadde en større andel barn behandlet med kombinasjoner inneholdende abakavir HIV-1 RNA ≤50 kopier/ml ved 48 uker (henholdsvis 53 %, 42 % og 28 %, p=0,07).

I en farmakokinetikk studie (PENTA 15) med fire personer under 12 måneder gamle hvor virusinfeksjonen var under kontroll, ble behandlingen byttet fra abakavir pluss lamivudin mikstur to ganger daglig til en gang daglig. Tre av personene hadde ikke målbar virusmengde og en hadde plasma HIV-RNA på 900 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke observert noe som forårsaket bekymring angående sikkerheten hos disse individene.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Abakavir absorberes hurtig og godt etter peroral administrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av peroralt abakavir er hos voksne ca. 83 %. Etter peroral administrasjon er den gjennomsnittlige tid ( $t_{max}$ ) til maksimale serumkonsentrasjoner av abakavir ca. 1,5 time for tablettformuleringen og ca 1 time for miksturen.

Det er ikke observert noen forskjeller mellom AUC for tablettene eller miksturen. Ved terapeutiske

doser på 300 mg to ganger daglig, er gjennomsnittlig (CV)  $C_{\max}$  og  $C_{\min}$  ved "steady state" for abakavir henholdsvis 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30 %), og 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99 %). Gjennomsnittlig (CV) AUC over et doseringsintervall på 12 timer var 6,02  $\mu\text{g.t/ml}$  (29 %), ekvivalent med en daglig AUC på omtrent 12,0  $\mu\text{g.t/ml}$ .  $C_{\max}$  verdien for miksturen er en anelse høyere enn for tablettene. Etter en dose på 600 mg abakavir tabletter var gjennomsnittlig (CV) abakavir  $C_{\max}$  omtrent 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) og gjennomsnittlig (CV)  $AUC_{\infty}$  var 11,95  $\mu\text{g.t/ml}$  (21 %).

Matinntak forsinket absorpsjonen og reduserer  $C_{\max}$ , men påvirket ikke den totale plasmakonsentrasjonen (AUC). Ziagen kan av den grunn tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet etter intravenøs administrasjon var ca. 0,8 l/kg, hvilket tyder på at abakavir penetrerer fritt til kroppsvev.

Undersøkelser hos HIV-infiserte pasienter har vist god penetrasjon av abakavir til CSF med et fordelingsforhold mellom CSF og plasma AUC på 30 til 44 %. De observerte verdiene for de maksimale konsentrasjonene er 9 ganger større enn  $IC_{50}$  for abakavir på 0,08 mikrogram/ml eller 0,26 mikromol når 600 mg abakavir gis 2 ganger daglig.

Plasmaproteinbindingsstudier *in vitro* indikerer at abakavir kun i begrenset til moderat omfang (~49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Dette indikerer liten sannsynlighet for interaksjoner med andre legemidler ved fortregning av plasmaproteinbinding.

### Biotransformasjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever, og ca. 2 % av inntatt dose utskilles uomdannet via nyrene. De primære metabolismeveier hos menneske er via alkoholdehydrogenase og glukuronidering med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet, som utgjør ca. 66% av administrert dose. Metabolittene utskilles i urinen.

### Eliminasjon

Den gjennomsnittlige halveringstiden for abakavir er ca. 1,5 time. Det er ingen betydelig akkumulasjon av abakavir etter gjentatte perorale doser av abakavir 300 mg 2 ganger daglig. Eliminering av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter primært i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir utgjør i urinen ca. 83 % av inntatt dose abakavir. Resten elimineres i fekalier.

### Intracellulær farmakokinetikk

I en studie med 20 HIV-infiserte pasienter som fikk abakavir 300 mg to ganger daglig, hvor kun en dose på 300 mg ble tatt før prøveperioden over 24 timer, var den geometriske gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved "steady state" 20,6 timer, sammenliknet med den geometriske gjennomsnittlige halveringstiden for abakavir i plasma i denne studien på 2,6 timer. I en krysstudie av 27 HIV-infiserte pasienter var intracellulære karbovir-TP eksponeringer høyere for regimet med abakavir 600 mg én gang daglig ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{\max,24,ss} + 99\%$  og  $C_{\text{trough}} + 18\%$ ) sammenliknet med regimet 300 mg to ganger daglig. Samlet støtter disse dataene bruk av abakavir 600 mg én gang daglig for behandling av HIV-infiserte pasienter. I tillegg har effekten og sikkerheten av abakavir én gang daglig blitt vist i en sentral klinisk studie (CNA30021, se pkt. 5.1 Klinisk erfaring).

### Spesielle pasientpopulasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Abakavir metaboliseres primært i lever. Abakavirs farmakokinetikk har blitt studert hos pasienter med

lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh verdi 5-6), som fikk en enkelt dose på 600 mg, median (range) AUC verdi var 24,1 (10,4 til 54,8) ug.time/ml. Resultatene viste at det var en gjennomsnittlig (90 % KI) økning på 1,89 ganger [1.32; 2.70] i AUC for abakavir, og en økning på 1,58 ganger [1.22; 2.04] i abakavirs halveringstid. På grunn av betydelig variasjon i eksponering for abakavir er det ikke mulig å gi endelig anbefaling for dosereduksjon for pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon. Abakavir er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Abakavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abakavir utskilles uomodnet i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med nyresvikt tilsvarende den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av begrenset erfaring, bør Ziagen unngås hos pasienter med nyresvikt.

#### Pediatrik populasjon

Ifølge kliniske studier utført hos barn, absorberes abakavir raskt og godt etter inntak av mikstur og tablettformuleringer. Eksponering av abakavir i plasma er vist å være den samme for begge formuleringene når samme dose blir gitt. Barn som får abakavir mikstur i henhold til anbefalt dosering oppnår lik eksponering av abakavir i plasma som hos voksne. Barn som får abakavir tablett i henhold til anbefalt dosering oppnår høyere eksponering av abakavir i plasma enn barn som får mikstur fordi høyere mg/kg doser blir gitt med tablettformuleringen.

Det er ikke tilstrekkelig med sikkerhetsdata til å kunne anbefale bruk av Ziagen til spedbarn under tre måneder. De begrensede data som finnes indikerer at en dose mikstur på 2 mg/kg til nyfødte under 30 dager gamle gir tilsvarende eller større AUCs sammenlignet med doseringen på 8 mg/kg mikstur som gis til eldre barn.

Farmakokinetikkdata hentet fra 3 farmakokinetikkstudier (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW PK substudien) med barn under 12 år. Dataene vises i tabellen nedenfor:

#### **Sammendrag av "Steady-State" plasma abakavir AUC (0-24) (µg.t/ml) og statistiske sammenligninger for en og to ganger daglig administreringen på tvers av studier.**

<b>Studie</b>	<b>Aldersgruppe</b>	<b>Abakavir 16 mg/kg dosering en gang daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)</b>	<b>Abakavir 8 mg/kg dosering to ganger daglig Geometrisk gjennomsnitt (95 % CI)</b>	<b>En versus to ganger daglig sammenligning Geometrisk gjennomsnitt (90 % CI)</b>
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	2 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-studien er den geometriske gjennomsittlige plasma AUC(0-24) (95 % CI) for abakavir for fire personer under 12 måneder som byttet fra to ganger daglig til en gang daglig, 15,9 (8,86, 28,5) µg.t/ml for en gang daglig dosering og 12,7 (6,52, 24,6) µg.t/ml for to ganger daglig dosering.

Eldre

Farmakokinetikken til abakavir er ikke undersøkt hos pasienter over 65 år.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Abakavir var ikke mutagent i bakterietest, men viste aktivitet *in vitro* i kromosomabberasjonstest med humane lymfocytter, muselymfomcelletesten og *in vivo* i mikronukleustest. Dette er også sett hos andre nukleosidanaloger. Resultatene indikerer at abakavir har et svakt potensiale til å forårsake kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høye konsentrasjoner.

Karsinogenitets studier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i forekomst av maligne og ikke-maligne tumorer. Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hannkjønn og klitoriskjertelen hos hunnkjønn i begge arter, og i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg per dag hos mus og 600 mg/kg per dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotter var ekvivalent til 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Mens det karsinogene potensiale for mennesker er ukjent, tyder disse data på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den kliniske effekten.

I pre-kliniske toksikologi studier førte behandling med abakavir hos rotter og aper til økt levervekt, men den kliniske betydningen av dette er ukjent. Fra kliniske studier er det ingen tegn på at abakavir er hepatotoksisk. Hos mennesker er det ikke observert autoinduksjon av metabolismen av abakavir eller induksjon av metabolismen av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert mild myokardial degenerasjon i hjertet hos mus og rotter etter administrasjon av abakavir i to år. De systemiske eksponeringene var ekvivalente med 7 til 24 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske betydningen av disse funn er ikke fastslått.

I reproduksjontoksikologiske studier er det sett toksisitet i utviklingen av embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene inkluderte redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig uterin død og dødfødsel. Det er ikke mulig å trekke konklusjoner med tanke på teratogent potensiale av abakavir på grunn av denne embryoføtale toksisitet.

Fertilitetsstudie hos rotter viste ingen effekt av abakavir på fertilitet hos verken hann- eller hunnkjønn.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol 70 % (E420)  
Sakkarinnatrium  
Natriumsitrat  
Sitronsyre, vannfri  
Metylparahydroksybenzoat (E218)  
Propylparahydroksybenzoat (E216)  
Propylenglykol (E1520)  
Maltodekstrin  
Melkesyre  
Glyseroltriacetat  
Naturlige og kunstige jordbær- og banansmaksstoffer  
Vann, renset  
Natriumhydroksid og/eller saltsyre for pH justering

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

Åpnet flaske er holdbar i 2 måneder.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ziagen mikstur leveres i en High Density Polyethylene (HDPE) flaske med barnesikker lukkeanordning, og inneholder 240 ml oppløsning.

Pakningen inneholder også et adapter av polyetylen til sprøyten og en 10 ml oral doseringssprøyte, bestående av en polypropylensylinder (med målestrek per ml) og et stempel av polyetylen.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

En plastadapter og en oral doseringssprøyte er vedlagt for å måle opp nøyaktig den dosen mikstur som er forskrevet. Adapteren plasseres i flaskehalsen og doseringssprøyten festes til denne. Flasken snus oppned og korrekt volum trekkes ut.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/112/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. juli 1999

Dato for siste fornyelse: 21. mars 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

### **Filmdrasjerte tabletter**

Glaxo Operations UK Ltd  
(trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Herts SG12 0DJ  
Storbritannia

eller

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polen

### **Mikstur, oppløsning**

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
23843 Bad Oldesloe  
Tyskland

eller

Glaxo Operations UK Ltd  
(handler som GlaxoWellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham DL12 8DT  
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

### • Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### • Andre risikominimeringsaktiviteter

**EU RMPen til abakavir (ABC) som inneholder produktene (Ziagen, Kivexa og Trizivir) inkluderer følgende risikominimeringsplan relatert til abakavir hypersensitivitetsreaksjoner (HSR), som er en viktig identifisert risiko.**

<b>Sikkerhetsbekymringer</b>	<b>ABC hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert risiko for redusert klinisk overvåking av ABC HSR etter HLA-B*5701 screening).</b>
<b>Rutine risikominimeringsaktiviteter</b>	EU SPCen inneholder detaljert informasjon og råd relatert til ABC HSR
<b>Ytterligere risikominimeringsaktiviteter</b>	<b>Formål og bakgrunn:</b> Økt forståelse og oppmerksomhet rundt ABC HSR.
	<b>Foreslåtte tiltak:</b> Sende ut oppdatert ABC HSR opplæringsmaterieil til helsepersonell i land hvor MT-innehaveren har markedsføringstillatelse for ABC.
	<b>Kriterier for å verifisere at den foreslåtte risikominimeringsplanen er vellykket:</b> Implementering av opplæringsmateriellet vil bli overvåket av MT-innehaver ved inspeksjon.
	<b>Foreslått revideringsperiode:</b> Materiellet vil bli revidert årlig.

ABC HSR opplæringsprogrammet har vært tilgjengelig siden den første godkjennelsen av ABC som monopreparat ZIAGEN (USA desember 1998, EU juli 1999).

**Hovedelementer inkludert i opplæringsmateriellet** for å øke forståelsen og oppmerksomheten rundt ABC HSR samt utdypende informasjon i forhold til det som er inkludert i den nåværende, godkjente EU SPCen er:

### **1. Diagnostisering på overfølsomhetsreaksjon av abakavir**

**Vanlige symptomer assosiert med ABC HSR** er feber (~80 %), utslett (~70 %), gastrointestinale symptomer (>50 %) som f.eks. kvalme, abdominale smerter, oppkast og diaré, generell uvelhet,



fatigue og hodepine (~50 %) samt andre symptomer (~30 %) som f.eks. respiratoriske, mukøse og muskel-skjelettrelaterte symptomer.

**Basert på ovenstående informasjon anbefales pasienter om å kontakte sin lege umiddelbart for å avgjøre om de skal avbryte behandlingen med abakavir hvis:**

- tilstedeværelse av hudutslett ELLER
- utvikling av 1 eller flere symptomer fra minst 2 av følgende grupper:
  - Feber
  - Kortpustethet, sår hals eller hoste
  - Kvalme eller oppkast eller diaré eller abdominal smerte
  - Ekstrem tretthet eller smerter eller generell uvelhetsfølelse

## **2. Farmakogenetisk testing**

HLA-B\*5701 er den eneste, identifiserte farmakogenetiske markøren som konsekvent er assosiert med en klinisk diagnose av en ABC HSR reaksjon. Noen pasienter med en antatt ABC hypersensitivitetsreaksjon trenger imidlertid ikke ha HLA-B\*5701 allelet.

Før behandling med abakavir initieres, bør legene screene for HLA-B\*5701. Status på HLA-B\*5701 må alltid dokumenteres og forklares til pasienten før behandlingsstart. En klinisk diagnose av antatt ABC hypersensitivitet skal fortsatt være basis for det kliniske behandlingsgrunnlaget. HLA-B\*5701 screening for risikoen for ABC hypersensitivitet bør aldri være en erstatning for hensiktsmessig klinisk overvåking og pasienthåndtering hos individene som får ABC. Hvis ABC hypersensitivitet ikke kan utelukkes basert på klinisk vurdering, bør behandling med ABC avbrytes permanent og ikke gjenopptas, uavhengig av resultatene fra HLA-B\*5701 screening. Det anbefales også å screene pasienter med ukjent HLA-B\*5701status som tidlegere har tolerert behandling med abakavir, før man gjenopptar behandlingen

## **3. Håndtering av ABC HSR reaksjoner**

Uavhengig av HLA-B\*5701 status, må pasienter som er diagnostisert med en overfølsomhetsreaksjon seponere abakavir umiddelbart. Symptomene kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandling med ABC, men forekommer vanligvis i løpet av de første 6 uker med behandling. Forsinket seponering av abakavir etter utbrudd av hypersensitivitetsreaksjon kan resultere i en umiddelbar og livstruende reaksjon. Etter seponering av abakavir, bør symptomene på reaksjonen bli behandlet i henhold til nasjonale retningslinjer. Restart av behandling kan resultere i raskere og mer alvorlig reaksjon som kan være fatal. Restart er derfor kontraindisert.

## **4. Hypersensitivitets case studier**

Opplæringsmateriellet inneholder 3 modell case studier for å demonstrere forskjellige kliniske scenarier og håndteringen av disse.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

**YTTERKARTONG – TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 300 mg tabletter, filmdrasjerte

abakavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg abakavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter med delestrek

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.**

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din **OMGÅENDE** dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

**"Trekk her"** (med pasientkort festet)

## ZIAGEN TABLETTER PASIENTKORT

### SIDE 1

**VIKTIG - PASIENTKORT**  
**ZIAGEN (abakavir) tabletter**  
**Ha alltid dette kortet med deg**

Siden Ziagen inneholder abakavir kan noen pasienter som tar Ziagen utvikle en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon) som **kan være livstruende** dersom behandling med Ziagen fortsetter. **KONTAKT LEGEN DIN UMIDDELBART** for råd om du bør slutte å ta Ziagen hvis:

- 1) **du får hudutslett ELLER**
- 2) **du får ett eller flere symptomer fra minst TO av følgende grupper:**
  - feber
  - kortpustethet, sår hals eller hoste
  - kvalme eller oppkast eller diaré eller magesmerter
  - uttalt tretthet eller smerter eller generell sykdomsfølelse

Hvis du har stoppet med Ziagen på grunn av en slik reaksjon **MÅ DU ALDRI TA** Ziagen, eller annen medisin som inneholder abakavir (f.eks Kivexa, Trizivir eller Triumeq) igjen, da du **i løpet av timer** kan risikere et livstruende fall i blodtrykk eller død.

(se baksiden av kortet)

### SIDE 2

Du bør umiddelbart ta kontakt med legen din dersom du tror du har en overfølsomhetsreaksjon for Ziagen. Skriv ned detaljer om legen din nedenfor:

Lege:..... Tlf:.....

**Dersom legen din ikke er tilgjengelig må du straks oppsøke annen medisinsk hjelp (for eksempel legevakt, akuttmottak på nærmeste sykehus).**

For generell etterspørsel av informasjon om Ziagen, ta kontakt med GlaxoSmithKline AS på tlf.nr.: 22 70 20 00

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

#### **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/112/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ziagen 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERFOLIETEKST- TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 300 mg tabletter

abakavir

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare UK Limited

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**YTTERKARTONG OG FLASKEETIKETT – MIKSTUR, OPPLØSNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ziagen 20 mg/ml mikstur, oppløsning

abakavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml mikstur inneholder 20 mg abakavir (som sulfat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder blant annet: Sorbitol (340 mg/ml, E420), metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml mikstur, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.**

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din **OMGÅENDE** dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

**"Trekk her"** (med pasientkort festet)



## ZIAGEN MIKSTUR PASIENTKORT

### SIDE 1

**VIKTIG - PASIENTKORT**  
**ZIAGEN (abakavir) mikstur, oppløsning**  
**Ha alltid dette kortet med deg**

Siden Ziagen inneholder abakavir kan noen pasienter som tar Ziagen utvikle en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon) som **kan være livstruende** dersom behandling med Ziagen fortsetter. **KONTAKT LEGEN DIN UMIDDELBART for råd om du bør slutte å ta Ziagen hvis:**

- 1) **du får hudutslett ELLER**
- 2) **du får ett eller flere symptomer fra minst TO av følgende grupper:**
  - feber
  - kortpustethet, sår hals eller hoste
  - kvalme eller oppkast eller diaré eller magesmerter
  - uttalt tretthet eller smerter eller generell sykdomsfølelse

Hvis du har stoppet med Ziagen på grunn av en slik reaksjon **MÅ DU ALDRI TA** Ziagen, eller annen medisin som inneholder abakavir (f.eks. Kivexa, Trizivir eller Triumeq) igjen, da du **i løpet av timer** kan risikere et livstruende fall i blodtrykk eller død.

(se baksiden av kortet)

### SIDE 2

Du bør umiddelbart ta kontakt med legen din dersom du tror du har en overfølsomhetsreaksjon for Ziagen. Skriv ned detaljer om legen din nedenfor:

Lege:..... Tlf:.....

**Dersom legen din ikke er tilgjengelig må du straks oppsøke annen medisinsk hjelp (for eksempel legevakt, akuttmottak på nærmeste sykehus).**

For generell etterspørsel av informasjon om Ziagen, ta kontakt med .....på tlf.nr.: .....

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30°C

Åpnet flaske er holdbar i 2 måneder.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/112/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ziagen 20 mg/ml

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Ziagen 300 mg tabletter, filmdrasjerte abakavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### VIKTIG INFORMASJON - Overfølsomhetsreaksjoner

**Ziagen inneholder abakavir** (som er et virkestoff som også finnes i andre legemidler som **Kivexa**, **Triumeq** og **Trizivir**). Noen personer som behandles med abakavir kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon) som kan være livstruende hvis behandling med legemidler som inneholder abakavir fortsetter.

**! Det er viktig at du leser all informasjon om dette i avsnitt 4 under "Overfølsomhetsreaksjoner" i dette pakningsvedlegget**

Det følger også med et **pasientkort** i Ziagenpakningen, for å gjøre deg og helsepersonell oppmerksomme på overfølsomhetsreaksjoner i forbindelse med abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ta det med hvor du enn går.**

### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ziagen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ziagen
3. Hvordan du bruker Ziagen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ziagen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Ziagen er og hva det brukes mot

**Ziagen brukes til behandling av HIV (humant immunsviktvirus)-infeksjon.**

Ziagen inneholder virkestoffet abakavir. Abakavir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Ziagen kan ikke kurere HIV-infeksjon fullstendig. Det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet. CD4-celler er en type hvite blodceller som er viktige for å hjelpe kroppen din til å bekjempe infeksjon.

Ikke alle responderer like bra på behandling med Ziagen. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Ziagen

##### **Bruk ikke Ziagen:**

- dersom du er **allergisk** (*overfølsom*) overfor abakavir (eller noen andre legemidler som inneholder abakavir - som **Kivexa**, **Triumeq** eller **Trizivir**) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

- !** Det er viktig at du leser all informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4.  
→ **Ta kontakt med legen din** dersom du tror dette gjelder deg.

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Ziagen**

Noen personer som behandles med Ziagen mot HIV har høyere risiko for å få alvorlige bivirkninger enn andre. Du bør kjenne til følgende risikofaktorer:

- dersom du har **moderat eller alvorlig lever sykdom**
  - dersom du noen gang har hatt en **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C
  - dersom du er svært **overvektig** (spesielt hvis du er kvinne)
  - dersom du har **alvorlig nyresykdom**
- **Ta kontakt med legen din dersom noe av dette gjelder deg.** Det kan være at du må ha ekstra legesjekk, inkludert blodprøver, mens du bruker dette legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

#### **Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir**

Selv pasienter som ikke har HLA-B\*5701 genen kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

- **Det er viktig at du leser all informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

#### **Risiko for hjerteinfarkt**

Det kan ikke utelukkes at abakavir kan gi økt risiko for hjerteinfarkt.

- **Ta kontakt med legen din** dersom du har hjerteproblemer, røyker eller lider av sykdommer som kan øke din risiko for hjertesykdom slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Ikke avbryt behandlingen med Ziagen uten at legen din råder deg til å gjøre det.

#### **Vær oppmerksom på viktige symptomer**

Noen personer som behandles med legemidler mot HIV-infeksjon utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer du må se etter mens du tar Ziagen.

- **Les informasjonen “Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV” i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

#### **Beskytt andre mennesker**

HIV-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring med infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

#### **Andre legemidler og Ziagen**

**Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt noen andre legemidler**, dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler. Husk å fortelle legen din eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel når du tar Ziagen.

#### **Noen legemidler interagerer med Ziagen**

Disse er følgende:

- **fenytoin**, til behandling av **epilepsi**.
- **Ta kontakt med legen din** dersom du tar fenytoin. Legen din kan behøve å følge deg tettere opp mens du tar Ziagen.
- **metadon** til bruk ved **heroinsubstitusjon**. Abakavir øker hastigheten på metadonutskillelsen fra kroppen. Dersom du tar metadon vil du bli undersøkt med hensyn til abstinenssymptomer. Det er mulig at metadondosen din må justeres.
- **Ta kontakt med legen din** dersom du tar metadon.

### **Graviditet**

**Det er ikke anbefalt å bruke Ziagen under graviditet.** Ziagen og liknende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte babyer.

**Hvis du har tatt Ziagen** i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

### **Amming**

**Kvinner som er HIV-positive må ikke amme** fordi HIV-infeksjon kan overføres til babyen via morsmelken. En liten del av innholdstoffene i Ziagen kan også skilles ut i morsmelk.

Dersom du ammer eller vurderer å amme:

→ **Ta kontakt med legen din umiddelbart.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

→ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du føler deg frisk.

## **3. Hvordan du bruker Ziagen**

**Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Tablettene svelges med litt vann. Ziagen kan tas med eller uten mat.

Dersom du ikke kan svelge tablett(e), kan du knuse dem og blande med en liten mengde mat eller drikke, og ta hele dosen umiddelbart.

### **Vær i kontakt med legen din regelmessig**

Ziagen hjelper deg med å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til HIV-infeksjon.

→ **Hold kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Ziagen** hvis ikke legen din har anbefalt det.

### **Hvor mye du skal ta**

#### **Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg**

**Vanlig dose Ziagen er 600 mg daglig.** Dosen kan tas enten som 300 mg (1 tablett) to ganger daglig, eller som to tabletter med 300 mg én gang daglig.

#### **Barn fra 1 år som veier mindre enn 25 kg**

Dosen er avhengig av barnets kroppsvekt. Anbefalt dose er:

- Barn som veier minst 20 kg, men mindre enn 25 kg: Vanlig dose Ziagen er 450 mg daglig. Den kan gis som 150 mg (en halv tablett) tatt om morgenen og 300 mg (en hel tablett) om kvelden, eller 450 mg (en og en halv tablett) én gang daglig slik legen har bestemt.
- Barn som veier minst 14 kg og mindre enn 20 kg: Vanlig dose Ziagen er 300 mg per dag. Den kan gis som 150 mg (en halv tablett) to ganger daglig, eller 300 mg (en hel tablett) én gang daglig slik legen har bestemt.

Tabletten kan deles i like deler.

Det finnes også en mikstur (20 mg abakavir/ml) for behandling av barn over 3 måneder og som veier mindre enn 14 kg, eller for personer som behøver en lavere dose enn vanlig dose eller som ikke kan ta tabletter.

### **Dersom du tar for mye av Ziagen**

Dersom du ved et uhell tar for mye Ziagen bør du kontakte legen din eller apotek, eller kontakte nærmeste legevakt for mer informasjon.

### **Dersom du har glemt å ta Ziagen**

Dersom du glemmer å ta en dose må du ta den så fort du husker det og fortsette som før. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Det er viktig å ta Ziagen regelmessig, fordi dersom du tar det uregelmessig kan det øke risikoen for overfølsomhetsreaksjoner.

### **Dersom du avbryter behandling med Ziagen**

Dersom du har sluttet å ta Ziagen av en eller annen grunn, særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

→ **Snakk med legen din før du begynner å ta det igjen.** Legen din vil undersøke om symptomene dine var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Dersom legen din tror at symptomene dine kan være relatert til det, **vil du få beksjed om aldri å ta Ziagen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir (for eksempel Triumeq, Trizivir eller Kivexa) igjen.** Det er viktig at du følger denne anbefalingen.

Dersom legen din anbefaler deg å starte å ta Ziagen igjen, kan du bli spurt om å ta de første dosene et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom det skulle være nødvendig.

## **4. Mulige bivirkninger**

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du får behandling for HIV kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Ziagen eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av HIV-sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

! Selv pasienter som ikke har HLA-B\*5701 genotypen kan utvikle **en overfølsomhetsreaksjon** (alvorlig allergisk reaksjon) beskrevet i dette pakningsvedlegget i avsnittet under overskriften "Overfølsomhetsreaksjoner". **Det er viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.**

**I tillegg til bivirkningene av Ziagen som er nevnt nedenfor** kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for HIV.

→ Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under "Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV".

### **Overfølsomhetsreaksjoner**

**Ziagen** inneholder **abakavir** (som også er virkestoffet i **Trizivir, Triumeq** og **Kivexa**). Abakavir kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

#### **Hvem får disse reaksjonene?**

Enhver som tar Ziagen kan utvikle overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir, som kan bli livstruende dersom de fortsetter å ta Ziagen.

Personer med genet **HLA-B\*5701** har større sannsynlighet for å få en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir (men du kan få en overfølsomhetsreaksjon selv om du ikke har dette genet). Du bør bli testet for å se om du har dette genet før du får Ziagen. **Dersom du vet at du har dette genet, må du informere legen din om dette før du tar Ziagen.**

Omtrent 3 til 4 av 100 pasienter behandlet med abakavir i en klinisk studie som ikke hadde HLA-B\*5701 genet, utviklet en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon).

### **Hva er symptomene?**

De vanligste symptomene er:

- **feber** (høy temperatur) og **hudutslett**

Andre vanlige symptomer er:

- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og uttalt tretthet

Andre symptomer er:

Smerter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, i sjeldne tilfeller øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter.

### **Når inntreffer disse reaksjonene?**

Overfølsomhetsreaksjoner kan inntreffe når som helst under behandling med Ziagen, men er mest vanlig i løpet av de første 6 ukene av behandlingen.

**Dersom du har ansvaret for et barn som behandles med Ziagen, er det viktig at du forstår informasjonen om denne overfølsomhetsreaksjonen. Hvis barnet ditt får symptomene som er beskrevet nedenfor, er det viktig at du følger de instruksjonene som gis.**

### **Kontakt legen din umiddelbart:**

- 1) **dersom du får hudutslett ELLER**
- 2) **dersom du får symptomer fra minst 2 av de følgende grupper:**
  - feber
  - kortpustethet, sår hals eller hoste
  - kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
  - uttalt tretthet, smerte eller generell sykdomsfølelse

**! Legen din kan anbefale deg å slutte å ta Ziagen.**

### **Dersom du har sluttet å ta Ziagen**

**! Dersom du har sluttet å ta Ziagen som følge av en overfølsomhetsreaksjon, må du ALDRI TA Ziagen eller andre legemidler som inneholder abakavir (for eksempel Kivexa, Triumeq eller Trizivir) igjen.** Dersom du gjør det, vil du i løpet av timer kunne oppleve livstruende blodtrykksfall som kan resultere i død.

Dersom du har sluttet å ta Ziagen av en eller annen grunn - særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

➔ **Snakk med legen din før du begynner å ta det igjen.** Legen din vil undersøke om symptomene dine var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Dersom legen din tror at symptomene dine kan være relatert til det, **vil du få beksjed om aldri å ta Ziagen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir (for eksempel Trizivir, Triumeq eller Kivexa) igjen.** Det er viktig at du følger denne anbefalingen.

I noen tilfeller har reaksjoner inntruffet hos personer som starter å ta abakavir igjen og som bare hadde et symptom på pasientkortet før de sluttet å ta det.

I svært sjeldne tilfeller har reaksjoner inntruffet hos personer som starter å ta abakavir igjen og som



ikke hadde noen symptomer før de sluttet å ta det.

Dersom legen din anbefaler deg å starte å ta Ziagen igjen kan du bli spurt om å ta de første dosene et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom det skulle være nødvendig.

**Dersom du er overfølsom overfor Ziagen, bør du returnere all ubrukt Ziagen for destruksjon.** Rådfør deg med legen din eller apoteket.

I Ziagenpakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

### **Vanlige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- overfølsomhetsreaksjoner
- kvalme
- hodepine
- oppkast
- diaré
- appetittløshet
- tretthet, lavt energinivå
- feber (høy temperatur)
- hudutslett

### **Sjeldne bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000** personer:

- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)

### **Svært sjeldne bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- hudutslett, som kan danne blemmer og se ut som små merker (med mørke flekker i midten omgitt av et lysere område med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munnen, nese, øyne og kjønnsorganene (*Stevens–Johnson syndrom*), og en mer alvorlig form som forårsaker flassende hud på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)

**! Dersom du merker noen av disse symptomene må du kontakte en lege umiddelbart.**

### **Dersom du får bivirkninger**

➔ **Kontakt lege eller apotek** dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV**

Kombinasjonsbehandling der Ziagen er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under HIV behandling.

### **Symptomer på infeksjon og betennelse**

#### **Gamle infeksjoner kan blusse opp**

Personer med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene. Et av symptomene er vanligvis **feber**, pluss noen av

disse:

- hodepine
- magesmerter
- vanskeligheter med å puste

Når immunsystemet blir sterkere kan det i sjeldne tilfeller også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan utvikle seg mange måneder etter at du begynte å bruke legemidler til behandling av din HIV infeksjon. Symptomene kan være:

- palpitasjoner (raske eller uregelmessige hjerteslag) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot sentrum av kroppen

Dersom du får symptomer på infeksjon mens du tar Ziagen:

➔ **Gi beskjed til legen din umiddelbart.** Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

### **Du kan oppleve benproblemer**

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV kan utvikle en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være mer utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- dersom de har fått kombinasjonsbehandling over lang tid
- dersom de også tar anti-inflammatoriske legemidler som kales kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom immunforsvaret er veldig svakt
- dersom de er overvektige

### **Tegn på osteonekrose inkluderer:**

- leddstivhet
- verk og smerter (særlig i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du oppdager noen av disse symptomene:

➔ **Gi beskjed til legen din.**

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ziagen**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ziagen**

Virkestoffet i hver Ziagen filmdrasjerte tablett med delestrek er 300 mg abakavir (som sulfat).

De andre innholdsstoffene er mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat og kolloidal vannfri silika i kjernen av tablett. Filmdrasjeringen inneholder glyseroltriacetat, metylhydroksypropylcellulose, titandioksid, polysorbat 80 og gult jernoksid.

### **Hvordan Ziagen ser ut og innholdet i pakningen**

Ziagen filmdrasjerte tabletter er gravert med "GX 623" på begge sidene. Tablettene med delestrek er gule og kapselformede og leveres i blisterpakninger med 60 tabletter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannia

### **Tilvirker**

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Storbritannia

eller

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
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**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[viiv.med.info@viihealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viihealthcare.com)

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[FI.PT@gsk.com](mailto:FI.PT@gsk.com)

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[recepcia.sk@gsk.com](mailto:recepcia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
[Finland.tuoteinfo@gsk.com](mailto:Finland.tuoteinfo@gsk.com)

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Ziagen 20 mg/ml mikstur, oppløsning abakavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### VIKTIG INFORMASJON - Overfølsomhetsreaksjoner

**Ziagen inneholder abakavir** (som er et virkestoff som også finnes i andre legemidler som **Kivexa**, **Triumeq** og **Trizivir**). Noen personer som behandles med abakavir kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon) som kan være livstruende hvis behandling med legemidler som inneholder abakavir fortsetter.

**! Det er viktig at du leser all informasjon om dette i avsnitt 4 under "Overfølsomhetsreaksjoner" i dette pakningsvedlegget.**

Det følger også med et **pasientkort** i Ziagenpakningen, for å gjøre deg og helsepersonell oppmerksomme på overfølsomhetsreaksjoner i forbindelse med abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ta det med hvor du enn går.**

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ziagen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ziagen
3. Hvordan du bruker Ziagen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ziagen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Ziagen er og hva det brukes mot

**Ziagen brukes til behandling av HIV (humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne.**

Ziagen inneholder virkestoffet abakavir. Abakavir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer)*.

Ziagen kan ikke kurere HIV-infeksjon fullstendig. Det reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvit blodcelle som er viktig for å hjelpe kroppen din med å bekjempe infeksjon.

Ikke alle responderer like bra på behandling med Ziagen. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Ziagen

**Bruk ikke Ziagen:**

- dersom du er **allergisk** (*overfølsom*) overfor abakavir (eller noen andre legemidler som inneholder abakavir - som **Kivexa**, **Triumeq** eller **Trizivir**) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

**Det er viktig at du leser all informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4.**

→ **Ta kontakt med legen din** dersom du tror dette gjelder deg.

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Ziagen**

Noen personer som behandles med Ziagen mot HIV har høyere risiko for å få alvorlige bivirkninger enn andre. Du bør kjenne til følgende risikofaktorer:

- dersom du har **moderat eller alvorlig leversykdom**
  - dersom du noen gang har hatt en **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C
  - dersom du er svært **overvektig** (spesielt hvis du er kvinne)
  - dersom du har **alvorlig nyresykdom**
- **Ta kontakt med legen din dersom noe av dette gjelder deg.** Det kan være at du må ha ekstra legesjekk, inkludert blodprøver, mens du bruker dette legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

#### **Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir**

Selv pasienter som ikke har HLA-B\*5701 genet kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

→ **Det er viktig at du leser all informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

#### **Risiko for hjerteinfarkt**

Det kan ikke utelukkes at abakavir kan gi økt risiko for hjerteinfarkt.

→ **Ta kontakt med legen din** dersom du har hjerteproblemer, røyker eller lider av sykdommer som kan øke din risiko for hjertesykdom slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Ikke avbryt behandlingen med Ziagen uten at legen din råder deg til å gjøre det.

#### **Vær oppmerksom på viktige symptomer**

Noen personer som behandles med legemidler mot HIV-infeksjon utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Du må kjenne til viktige tegn og symptomer du må se etter mens du tar Ziagen.

→ **Les informasjonen “Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV” i avsnitt 4 i dette pakkingsvedlegget.**

#### **Beskytt andre mennesker**

HIV-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med personer som har infeksjonen eller ved overføring med infisert blod (for eksempel ved å dele sprøytespisser). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

#### **Andre legemidler og Ziagen**

**Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt noen andre legemidler**, dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Husk å fortelle legen din eller apotek dersom du skal begynne med et nytt legemiddel når du tar Ziagen.

#### **Noen legemidler interagerer med Ziagen**

Disse er følgende:

- **fenytoin**, til behandling av **epilepsi**.
- **Ta kontakt med legen din** dersom du tar fenytoin. Legen din kan behøve å følge deg opp deg mens du tar Ziagen.
- **metadon** til bruk ved **heroinsubstitusjon**. Abakavir øker hastigheten på metadonutskillelsen fra kroppen. Dersom du tar metadon vil du bli undersøkt med hensyn til abstinenssymptomer. Det er mulig at metadondosen din må justeres.

→ **Ta kontakt med legen din** dersom du tar metadon.

### **Graviditet**

**Det er ikke anbefalt å bruke Ziagen under graviditet.** Ziagen og liknende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte babyer.

Hvis du har tatt Ziagen i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

### **Amming**

**Kvinner som er HIV-positive må ikke amme** fordi HIV-infeksjon kan overføres til babyen via morsmelken. En liten del av innholdstoffene i Ziagen kan også skilles ut i morsmelk.

Dersom du ammer eller vurderer å amme:

→ **Ta kontakt med legen din umiddelbart.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

→ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du føler deg frisk.

### **Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i Ziagen mikstur**

Dette legemidlet inneholder søtningsstoffet sorbitol (omtrent 5 g i hver dose á 15 ml), som kan ha en mild avførende effekt. Du skal ikke ta legemidler som inneholder sorbitol dersom du har arvelig fruktoseintoleranse. Kaloriverdien for sorbitol er 2,6 kcal/g.

Ziagen mikstur inneholder også konserveringsmidler (*parahydroksybenzoater*) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

## **3. Hvordan du bruker Ziagen**

**Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Ziagen kan tas med eller uten mat.

### **Vær i kontakt med legen din regelmessig**

Ziagen hjelper deg med å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å forhindre at sykdommen din forverrer seg. Du kan likevel utvikle andre infeksjoner og sykdommer relatert til HIV-infeksjon.

→ **Hold kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Ziagen** hvis ikke legen din har anbefalt det.

### **Hvor mye du skal ta**

#### **Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg**

**Vanlig dose Ziagen er 600 mg (30 ml) daglig.** Dosen kan tas enten som 300 mg (15 ml) to ganger daglig eller 600 mg (30 ml) én gang daglig.

#### **Barn fra tre måneder som veier mindre enn 25 kg**

Dosen er avhengig av barnets kroppsvekt. Anbefalt dose er 8 mg/kg to ganger daglig eller 16 mg/kg én gang daglig opp til en maksimumsdose på 600 mg daglig.

### **Hvordan måle opp dosen og ta legemidlet**

Bruk doseringssprøyten som er vedlagt i pakningen for å måle dosen din nøyaktig. Sprøyten inneholder 10 ml mikstur når den er full.

1. **Fjern korken.** Oppbevar den trygt.
2. Hold flasken i et solid grep. **Trykk plastadapteren mot flaskehalsen.**

3. **Stikk sprøyten godt nedi** adapteren.
4. Snu flasken opp ned.
5. **Trekk ut sprøyteteppelet** til sprøyten inneholder den første delen av din totale dose.
6. Snu flasken tilbake i rett posisjon. **Fjern sprøyten** fra adapteren.
7. **Ta sprøyten i munnen** og plasser tuppen av sprøyten mot innsiden av kinnnet. **Trykk stempelet sakte inn** slik at du får tid til å svelge. **Ikke** trykk for hardt, og ikke sprøyt miksturen bakover i svelget, da dette kan føre til kvelning.
8. **Gjenta trinn 3 til 7** på samme måte inntil du har tatt hele dosen din. *For eksempel, dersom dosen din er 30 ml, må du ta 3 fulle sprøyter med mikstur.*
9. **Ta sprøyten ut av flasken**, og **vask** den godt i rent vann. La den bli helt tørr før du bruker den igjen.
10. **Sett på korken** og fest den godt. La adapteren være på plass.

#### **Dersom du tar for mye av Ziagen**

Dersom du ved et uhell tar for mye Ziagen bør du kontakte legen din eller en farmasøyt, eller kontakte nærmeste legevakt for mer informasjon.

#### **Dersom du har glemt å ta Ziagen**

Dersom du glemmer å ta en dose må du ta den så fort du husker det og fortsette som før. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Det er viktig å ta Ziagen regelmessig, fordi dersom du tar det uregelmessig kan det øke risikoen for at du kan få overfølsomhetsreaksjoner.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ziagen**

Dersom du har sluttet å ta Ziagen av en eller annen grunn, særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

➔ **Snakk med legen din før du begynner å ta det igjen.** Legen din vil undersøke om symptomene dine var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Dersom legen din tror at symptomene dine kan være relatert til det, **vil du få beksjed om aldri å ta Ziagen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir (for eksempel Triumeq, Trizivir eller Kivexa) igjen.** Det er viktig at du følger denne anbefalingen.

Dersom legen din anbefaler deg å starte å ta Ziagen igjen kan du bli spurt om å ta de første dosene et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom det skulle være nødvendig.

## **4. Mulige bivirkninger**

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du får behandling for HIV kan det være vanskelig å fastslå om et symptom er en bivirkning av Ziagen eller andre legemidler du tar samtidig, eller en effekt av HIV sykdommen i seg selv. **Det er derfor svært viktig at du informerer legen din om enhver forandring i din helsetilstand.**

! Selv pasienter som ikke har HLA-B\*5701 genet kan utviklet **en overfølsomhetsreaksjon** (alvorlig allergisk reaksjon) beskrevet i dette pakningsvedlegget i avsnittet under overskriften "Overfølsomhetsreaksjoner". **Det er viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.**

**I tillegg til bivirkningene av Ziagen som er nevnt nedenfor** kan andre tilstander utvikles under kombinasjonsbehandling for HIV.



- Det er viktig å lese informasjonen lenger ned i dette avsnittet under ”Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV”.

### **Overfølsomhetsreaksjoner**

**Ziagen** inneholder **abakavir** (som også er virkestoffet i **Trizivir**, **Triumeq** og **Kivexa**). Abakavir kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

#### **Hvem får disse reaksjonene?**

Enhver som tar Ziagen kan utvikle overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir, som kan bli livstruende dersom de fortsetter å ta Ziagen.

Personer med genet **HLA-B\*5701** har større sannsynlighet for å få en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir (men du kan få en overfølsomhetsreaksjon selv om du ikke har dette genet). Du bør bli testet for å se om du har dette genet før du får Ziagen. **Dersom du vet at du har dette genet, må du informere legen din om dette før du tar Ziagen.**

Omtrent 3 til 4 av 100 pasienter behandlet med abakavir i en klinisk studie som ikke hadde HLA-B\*5701 genet, utviklet en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon).

#### **Hva er symptomene?**

De vanligste symptomene er:

- feber (høy temperatur) og hudutslett

Andre vanlige symptomer er:

- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og uttalt tretthet

Andre symptomer er:

Smarter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, i sjeldne tilfeller øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter.

#### **Når inntreffer disse reaksjonene?**

Overfølsomhetsreaksjoner kan inntreffe når som helst under behandling med Ziagen, men er mest vanlig i løpet av de første 6 ukene av behandlingen.

**Dersom du har ansvaret for et barn som behandles med Ziagen, er det viktig at du forstår informasjonen om denne overfølsomhetsreaksjonen. Hvis barnet ditt får symptomene som er beskrevet nedenfor, er det viktig at du følger de instruksjonene som gis.**

#### **Kontakt legen din umiddelbart:**

**1) Dersom du får hudutslett ELLER**

**2) Dersom du får symptomer fra minst 2 av de følgende grupper:**

- feber
- kortpustethet, sår hals eller hoste
- kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
- uttalt tretthet, smerte eller generell sykdomsfølelse

**! Legen din kan anbefale deg å slutte å ta Ziagen.**

#### **Dersom du har sluttet å ta Ziagen**

**! Dersom du har sluttet å ta Ziagen som følge av en overfølsomhetsreaksjon, må du ALDRI TA Ziagen eller andre legemidler som inneholder abakavir (for eksempel Kivexa, Triumeq eller Trizivir) igjen.** Dersom du gjør det, vil du i løpet av timer kunne oppleve livstruende blodtrykksfall som kan resultere i død.

Dersom du har sluttet å ta Ziagen av en eller annen grunn - særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

➔ **Snakk med legen din før du begynner å ta det igjen.** Legen din vil undersøke om symptomene dine var relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Dersom legen din tror at symptomene dine kan være relatert til det, **vil du få beksjed om aldri å ta Ziagen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir (for eksempel Trizivir, Triumeq eller Kivexa) igjen.** Det er viktig at du følger denne anbefalingen.

I noen tilfeller har reaksjoner inntruffet hos personer som starter å ta abakavir igjen og som bare hadde et symptom på pasientkortet før de sluttet å ta det.

I svært sjeldne tilfeller har reaksjoner inntruffet hos personer som starter å ta abakavir igjen og som ikke hadde noen symptomer før de sluttet å ta det.

Dersom legen din anbefaler deg å starte å ta Ziagen igjen kan du bli spurt om å ta de første dosene et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom det skulle være nødvendig.

**Dersom du er overfølsom overfor Ziagen, bør du returnere all ubrukt Ziagen for destruksjon.** Rådfør deg med legen din eller apoteket.

I Ziagenpakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

### Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer:

- overfølsomhetsreaksjoner
- kvalme
- hodepine
- oppkast
- diaré
- appetittløshet
- tretthet, lavt energinivå
- feber (høy temperatur)
- hudutslett

### Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000** personer:

- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)

### Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 000** personer:

- hudutslett, som kan danne blemmer og se ut som små merker (med mørke flekker i midten omgitt av et lysere område med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munnen, nese, øyne og kjønnsorganene (*Stevens–Johnson syndrom*), og en mer alvorlig form som forårsaker flassende hud på mer enn 30% av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)

**! Dersom du merker noen av disse symptomene må du kontakte en lege umiddelbart.**

**Dersom du får bivirkninger**

➔ **Kontakt lege eller apotek** dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller

du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Andre mulige bivirkninger ved kombinasjonsbehandling for HIV**

Kombinasjonsbehandling der Ziagen er inkludert kan forårsake utvikling av andre tilstander under HIV behandling.

### **Symptomer på infeksjon og betennelse**

#### **Gamle infeksjoner kan blusse opp**

Personer med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) har dårlig immunforsvar og har høyere sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når disse personene starter behandling kan gamle, skjulte infeksjoner blusse opp og gi tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes mest sannsynlig at kroppens immunforsvar blir sterkere, og at kroppen dermed begynner å bekjempe disse infeksjonene. Et av symptomene er vanligvis **feber**, pluss noen av disse:

- hodepine
- magesmerter
- vanskeligheter med å puste

Når immunsystemet blir sterkere kan det i sjeldne tilfeller også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan utvikle seg mange måneder etter at du begynte å bruke legemidler til behandling av din HIV infeksjon. Symptomene kan være:

- palpitasjoner (raske eller uregelmessige hjerteslag) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot sentrum av kroppen

Dersom du får symptomer på infeksjon mens du tar Ziagen:

➔ **Gi beskjed til legen din umiddelbart.** Ikke bruk andre legemidler for infeksjonen uten at legen din har anbefalt det.

#### **Du kan oppleve benproblemer**

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV kan utvikle en tilstand kalt *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Personer kan være mer utsatt for å utvikle denne tilstanden:

- dersom de har fått kombinasjonsbehandling over lang tid
- dersom de også tar anti-inflammatoriske legemidler som kalles kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom immunforsvaret er veldig svakt
- dersom de er overvektige

#### **Tegn på osteonekrose inkluderer:**

- leddstivhet
- verk og smerter (særlig i hofte, kne eller skulder)
- vanskeligheter for å bevege seg

Dersom du oppdager noen av disse symptomene:

➔ **Gi beskjed til legen din.**

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ziagen**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Kast flasken to måneder etter at den ble åpnet første gang.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ziagen

Virkestoffet i Ziagen mikstur er 20 mg abakavir (som sulfat) per ml oppløsning.

De andre innholdsstoffene er Sorbitol 70 % (E420), sakkarinnatrium, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, metylparahydroksybenzoat (E218), propylparahydroksybenzoat (E216), propylenglykol (E1520), maltodekstrin, melkesyre, glyseroltriacetat, naturlige og kunstige jordbær-og banansmaksstoffer, rensert vann, natriumhydroksid og/eller saltsyre for pH justering.

### Hvordan Ziagen ser ut og innholdet i pakningen

Ziagen mikstur er en klar til svakt gulaktig oppløsning med jordbær/banansmak. Den leveres i en hvit polyetylen flaske med barnesikker kork. Flasken inneholder 240 ml (20 mg abakavir/ml) oppløsning. En 10 ml doseringssprøyte og en plastadapter for flasken er lagt ved pakningen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannia

### Tilvirker

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Tyskland  
eller

Glaxo Operations UK Ltd, (handler som GlaxoWellcome Operations), Harmire Road Barnard Castle Co., Durham DL12 8DT, Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba  
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](mailto:cz.info@gsk.com)

#### Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**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  
[viiv.med.info@viihealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viihealthcare.com)

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

**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**

VIIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>