BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziagen 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg abakavir (som sulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Tabletterna är skårade, gula, bikonvexa, kapselformade och märkta med ”GX 623” på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziagen är indicerat för antiretroviral kombinationsbehandling vid infektioner med humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det kliniska värdet av Ziagen är huvudsakligen visat i studier med dosering två gånger dagligen utförda på s.k. behandlingsnaiva vuxna patienter i kombinationsterapi (se avsnitt 5.1).

Innan behandlingen med abakavir påbörjas, ska varje hivinfekterad patient oavsett etniskt ursprung undersökas för att se om de bär på HLA-B*5701-allelen (se avsnitt 4.4). Abakavir ska inte användas av patienter som är kända bärare av HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ziagen bör förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Ziagen kan tas med eller utan föda.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tabletten/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas.

Ziagen finns även som oral lösning för användning hos barn över tre månader som väger mindre än 14 kg och för patienter där tablettintag är olämpligt.

Alternativt, för patienter som inte kan svälja tabletter, kan tabletterna krossas och tillsättas i en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2).

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Den rekommenderade dosen av Ziagen är 600 mg dagligen. Denna dos kan antingen ges som 300 mg (en tablett) två gånger dagligen eller som 600 mg (två tabletter) en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Barn (som väger mindre än 25 kg):

Dosering baserad på viktintervall är rekommenderad för Ziagentabletter.

Barn som väger ≥ 20 kg till < 25 kg: Rekommenderad dos är 450 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 150 mg (en halv tablett) som tas på morgonen och 300 mg (en hel tablett) som tas på kvällen, eller som 450 mg (en och en halv tablett) som tas en gång dagligen.

Barn som väger 14 till < 20 kg: Rekommenderad dos är 300 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 150 mg (en halv tablett) två gånger dagligen eller som 300 mg (en hel tablett) en gång dagligen.

Barn under tre månader: Den kliniska erfarenheten från barn yngre än tre månader är begränsad och är otillräcklig för att fastslå specifik doseringsrekommendation (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till dosering en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Ziagen behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Behandling med Ziagen rekommenderas dock inte till patienter med terminal njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Abakavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Ingen definitiv dosrekommendation kan ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Data saknas för patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning, därför rekommenderas inte användning av abakavir såvida inte detta bedömts som nödvändigt. Om abakavir används till patienter med lätt nedsatt leverfunktion krävs noggrann uppföljning, inklusive övervakning av plasmakoncentrationen av abakavir om möjligt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre
För närvarande saknas farmakokinetiska data för abakavir hos patienter äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot abakavir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8):

Abakavir är associerat med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) karaktäriserade av feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på att många organsystem är involverade. Överkänslighetsreaktioner har observerats med abakavir, varav några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte behandlats på rätt sätt.

Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir. Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har dock rapporterats med lägre frekvens hos patienter som inte är bärare av denna allel.
Därför gäller följande:

- HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart.

- Ziagen ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavirinnehållande behandling (t.ex. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Ziagen måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Ziagen efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.

- Efter att Ziagen har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Ziagen **eller något annat läkemedel som innehåller abakavir** (t.ex. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **aldrig återinsättas**.

- Återinsättning av ett abakavirinnehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.

- För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande Ziagen tabletter.

- **Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner mot abakavir**

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har karaktäriserats väl i kliniska studier och under uppföljning vid normal klinisk användning. Symtomen har vanligen uppträtt inom de första sex veckorna (mediantid till debut 11 dagar) från behandlingsstart med abakavir, **även om dessa reaktioner kan uppträda när som helst under behandling**.

Nästan alla överkänslighetsreaktioner inkluderar feber och/eller hudutslag. Andra tecken och symtom som observerats som del i överkänslighetsreaktionen mot abakavir beskrivs ingående i avsnitt 4.8 (Beskrivning av ett urval av biverkningar), däribland symtom från luftvägarna och magtarmkanalen. Viktigt är att sådana symtom kan **leda till att överkänslighetsreaktionen feldiagnostiseras som en sjukdom i luftvägarna (pneumoni, bronkit, faryngit) eller som en gastroenterit**.

Symtomen relaterade till överkänslighetsreaktioner förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande. Symtomen försvinner vanligtvis när behandlingen med Ziagen avbryts.

I sällsynta fall har även patienter som avbrutit behandling med abakavir av andra skäl än en överkänslighetsreaktion drabbats av livshotande reaktioner inom några timmar från återinsättning av abakavirbehandling (se avsnitt 4.8 Beskrivning av ett urval av biverkningar). Återinsättning av abakavir hos sådana patienter måste ske där sjukvårdsresurser finns lätt tillgängliga.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*:

Nukleos(t)analoger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi,

hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Vikt och metabola parametrar:

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbningar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit:

Pankreatit har rapporterats men orsakssambandet med abakavirbehandlingen är osäkert.

Trippel nukleosid terapi:

Hos patienter med höga virustal (>100 000 kopior/ml) erfordrar valet av trippelkombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin ett särskilt övervägande (se avsnitt 5.1).

Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt i behandlingen när abakavir kombinerats med tenofovirdisoproxilfumarat och lamivudin vid behandling en gång dagligen.

Leversjukdom:

Säkerhet och effekt av Ziagen har inte fastställts på patienter med leversjukdom av signifikant omfattning. Ziagen rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2).
Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Patienter med samtidig infektion med kronisk hepatit B eller C:

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Försiktighet ska iakttas när abakavir och ribavirin ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion:

Ziagen ska inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Immunreaktiveringssyndrom:

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande

opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreaktivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros:

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Opportunistiska infektioner:

Patienter som erhåller Ziagen eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner eller andra komplikationer till hivinfektionen. Det kliniska förloppet ska därför noggrant kontrolleras av läkare med erfarenhet av att behandla dessa infektioner och komplikationer.

Överföring av hiv:

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Hjärtinfarkt:

Observationsstudier har visat på ett samband mellan hjärtinfarkt och användningen av abakavir. Det var övervägande patienter som tidigare erhållit antiretroviral behandling som studerades. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och kunde inte utesluta en liten riskökning. Sammantaget visar tillgängliga data från observationskohorter och randomiserade studier bristande överensstämmelse, så ett kausalt samband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt kan varken bekräftas eller motbevisas. I dagsläget finns det inte någon vedertagen biologisk mekanism som kan förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av Ziagen ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på resultat från *in vitro*-försök och med kännedom om abakavirs huvudsakliga metabolismvägar, är risken låg för cytokrom P450-medierade interaktioner med andra läkemedel. P450 utgör inte någon viktig väg för metabolismen av abakavir och abakavir hämmar inte metabolismen via CYP3A4. Dessutom har det visats att abakavir *in vitro* inte hämmar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6 enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer. Induktion av levermetabolism har inte observerats i kliniska studier. Det är därför liten risk för interaktioner med antiretrovirala PIs och med andra läkemedel som metaboliseras via de mera betydelsefulla P450 enzymerna. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan abakavir, zidovudin och lamivudin.

Potenta enzyminducerare som rifampicin, fenobarbital och fenytoin kan via effekt på UDP-glucuronyltransferas minska plasmakoncentrationerna av abakavir något.

Etanol: Abakavirs metabolism påverkas av samtidigt intaget etanol med en ökning av AUC på ca 41%. Dessa fynd bedöms ej kliniskt betydelsefulla vid en totalbedömning. Abakavir påverkar inte metabolismen av etanol.

Metadon: I en farmakokinetikstudie där metadon gavs tillsammans med abakavir i dosen 600 mg två gånger dagligen, visades en 35%-ig minskning av abakavir C_{max} samt en timmes fördröjning av t_{max} men AUC var oförändrat. De farmakokinetiska förändringarna som noterades för abakavir bedömdes inte kliniskt betydelsefulla. I denna studie ökade abakavir metadons systemiska clearance med 22%. Induktion av enzymer som metaboliserar läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med metadon och abakavir bör därför följas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom vilka indikerar en underbehandling och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av metadon.

Retinoider: Retinoidderivat elimineras via alkoholdehydrogenas. Interaktion med abakavir är möjlig men har ännu inte studerats.

Ribavirin: Eftersom abakavir och ribavirin delar samma fosforylerinsvägar, har en möjlig intracellulär interaktion mellan dessa läkemedel antagits. Denna skulle kunna leda till en reducering av intracellulärt fosforylerade metaboliter av ribavirin och, som en eventuell konsekvens, till en minskad chans till ett kvarstående virologiskt svar (SVR) mot hepatit C (HCV) hos patienter samtidigt infekterade med HCV och behandlade med pegylerat interferon plus ribavirin. I litteraturen finns motstridig klinisk data rapporterad angående samtidig användning av abakavir och ribavirin. Viss data tyder på att patienter infekterade med både hiv och HCV som erhåller antiretroviral behandling innehållande abakavir kan riskera en sämre respons på pegylerad interferon/ribavirin terapi. Försiktighet ska iakttas när bägge läkemedlen tas samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Som en generell regel, vid beslut att använda antiretrovirala läkemedel för att behandla hivinfektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet, ska både djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor tas i beaktning.

Djurstudier har visat toxicitet för växande embryo och foster hos råtta men inte hos kanin (se avsnitt 5.3). Abakavir har visats vara karcinogen i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa data för människor är okänd.

Hos gravida kvinnor tyder mer än 800 fall av exponering efter första trimestern och mer än 1000 fall av exponering efter andra och tredje trimestern inte på missbildningar eller fetal/neonatal påverkan av abakavir. Risken för missbildning är osannolik hos människa baserat på dessa data.

Mitokondriell dysfunktion
Nukleosid och nukleotidanaloger har visat sig orsaka varierande grad av mitokondriell skada in vitro och in vivo. Det har rapporterats om mitokondriell dysfunktion hos hivnegativa spädbarn vilka exponerats för nukleosidanaloger in utero och/eller postnatalt (se avsnitt 4.4).

Amning
Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras även i bröstmjölk hos människor. Uppgifter saknas vad beträffar abakavirs säkerhet när det ges till spädbarn yngre än 3 månader. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet
Djurstudier visade att abakavir inte hade någon påverkan på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

För många rapporterade biverkningar kan det vara svårt att avgöra om de är relaterade till Ziagen, till det stora antalet läkemedel som används vid hivinfektion eller till själva sjukdomen.

Många av biverkningarna som redovisas nedan är vanligt förekommande (illamående, kräkningar, diarré, feber, letargi, utslag) hos patienter som är överkänsliga mot abakavir. Patienter med något av dessa symtom ska därför noggrant utvärderas rörande förekomst av sådan överkänslighet (se avsnitt 4.4). Mycket sällsynta fall av erythema multiforme, Stevens Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats där överkänslighet mot abakavir inte kunnat uteslutas. I dessa fall ska behandling med abakavir avbrytas för all framtid.

Många av de medicinska incidenterna har inte lett till att behandlingen behövt avbrytas. Följande indelning har använts för klassificering mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1 000, <1/100), sällsynt (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000).

<u>Metabolism och nutrition</u>
Vanlig: anorexia
Mycket sällsynt: laktacidos

<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>
Vanlig: huvudvärk

<u>Magtarmkanalen</u> *Vanlig:* illamående, kräkningar, diarré
Sällsynt: pankreatit

<u>Hud och subkutan vävnad</u>
Vanlig: utslag (utan systemiska symtom)
Mycket sällsynt: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>
Vanlig: feber, letargi, trötthet

<u>Beskrivning av ett urval biverkningar</u>

<u>Överkänslighetsreaktion mot abakavir</u>
Tecken och symtom på denna överkänslighetsreaktion redovisas nedan. De har identifierats antingen i kliniska studier eller i säkerhetsövervakningen vid normal klinisk användning. De som markerats med ’fetstil ’ har rapporterats **hos minst 10%** av patienterna med överkänslighetsreaktion.

Nästan alla patienter som utvecklar överkänslighetsreaktioner får feber och/eller hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella) som delsymtom men fall av överkänslighet utan hudutslag eller feber har inträffat. Andra huvudsymtom är symtom från magtarmkanalen och andningsvägarna samt allmänna symtom som letargi och allmän sjukdomskänsla.

Hud	**Hudutslag** (vanligen makulopapulära eller urtikariella)
Magtarmkanalen	**Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta**, munsår
Andningsvägar	**Dyspné, hosta,** ont i halsen, ’adult respiratory distress syndrome’, lungsvikt

Övrigt	**Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla**, ödem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivit, anafylaxi
Neurologi/psykiatri	**Huvudvärk**, parestesi
Blod	Lymfopeni
Lever/pankreas	**Förhöjda levervärden,** hepatit**,** leversvikt
Muskel/skelett	**Myalgi**, myolys (sällsynt), artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas
Urologi	Förhöjt kreatinin, njursvikt

Symtomen relaterade till denna överkänslighetsreaktion förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande, och har i sällsynta fall varit dödlig.

Återinsättning av abakavir efter en överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider. Liknande reaktioner har också inträffat i sällsynta fall efter att abakavir återinsatts hos patienter som innan behandlingen avbröts endast haft ett av huvudsymtomen på överkänslighet (se ovan), och har i mycket sällsynta fall även setts hos patienter som har återupptagit behandlingen utan föregående symtom på en överkänslighetsreaktion (dvs. patienter som tidigare ansetts tolerera abakavir).

Metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom
Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreaktivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats. (se avsnitt 4.4).

Osteonekros
Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Förändringar i labortoriekemiska parametrar
I kontrollerade kliniska studier var laboratorieavvikelser relaterade till Ziagen-behandling ovanliga och inga skillnader i incidens noterades mellan patienterna i Ziagen- och kontrollgrupperna.

Pediatrisk population
1206 hivinfekterade pediatriska patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatriska patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Enstaka doser på upp till 1200 mg och dygnsdoser på 1800 mg abakavir har administrerats till patienter i kliniska studier. Inga andra biverkningar rapporterades utöver dem som rapporterades vid normala doser. Effekten av högre doser är inte känd. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symtomatisk terapi ska ges vid behov. Det är inte känt om abakavir kan elimineras via peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare, ATC kod: J05AF06.

Verkningsmekanism

Abakavir är en NRTI och är en potent selektiv hämmare av hiv-1 och hiv-2. Abakavir metaboliseras intracellulärt till den aktiva metaboliten carbovir 5'-trifosfat (TP). *In vitro*-studier har visat att dess verkningsmekanism gentemot hiv är dess hämning av hivs omvänt transkriptasenzym, vilket resulterar i ett kedjeavbrott och avbrytande av den virala replikationscykeln. Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med nukleosidanalogerna (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, icke-nukleosidanalogen (NNRTI) nevirapin, eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

Resistens

Resistens in vitro: Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats fram *in vitro* och är associerade med specifika genotypförändringar i regionen kodande för omvänt transkriptas (M184V, K65R, L74V, och Y115F). Viral resistens mot abakavir utvecklas relativt långsamt *in vitro* och kräver multipla mutationer för en kliniskt relevant ökning i EC_{50} av ”wild-type” virus.

Resistens in vivo (behandlingsnaiva patienter). I pivotala kliniska studier visade isolat från flertalet patienter med virologisk svikt vid behandling med abacavir antingen inga NRTI-relaterade förändringar jämfört med baseline (45%) eller endast M184V eller M184I-selektion (45%). Den totala selektionsfrekvensen för M184V eller M184I var hög (54%). Mindre vanlig var selektionen av L74V (5%), K65R (1%) och Y115F (1%). När zidovudin inkluderas i behandlingen har frekvensen av L74V och K65R visat sig minska i närvaro av abacavir (med zidovudin: 0/40, utan zidovudin: 15/192, 8%).

Behandling	Abakavir + Combivir[1]	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	Totalt
Antal patienter	282	1094	909	2285
Antal med virologisk svikt	43	90	158	291
Antal genotyper vid pågående behandling	40 (100%)	51 (100%)[2]	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs[3]	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir är en fast kombination av lamivudin och zidovudin
2. Inkluderar tre fall av icke-virologisk svikt och fyra obekräftade fall av virologisk svikt.
3 Antal individer med ≥1 Tymidinanalog-mutationer (TAMs, i e 41, 67, 70, 210, 215, 219).

TAMs skulle kunna selekteras då tymidinanaloger är associerade med abakavir. I en metaanalys av sex kliniska studier selekterades inga TAMs vid behandlingar där abakavir men inte zidovudin ingick (0/127), men selekterades däremot i de behandlingar där abakavir och tymidinanalogen zidovudin ingick (22/86, 26%).

Resistens in vivo (tidigare behandlade patienter): Kliniskt signifikant minskad känslighet för abacavir har visats i kliniska isolat från patienter med virologisk svikt, vilka tidigare behandlats med och är resistenta mot andra nukleosidhämmare. I en metaanalys av fem kliniska studier där abakavir adderades för att förstärka behandlingen hade 123 av 166 individer (74%) M184V/I, 50 (30%) hade T215Y/F, 45 (27%) hade M41L, 30 (18%) hade K70R och 25 (15%) hade D67N. K65R saknades och L74V och Y115F var ovanliga (≤3%). Logistisk regressionsmodellering av förutsägbara värden för genotyp (justerade för basline plasma hiv-1 RNA [vRNA], CD4+cellantal, antal och längd på tidigare antiretrovirala behandlingar) visade att förekomst av tre eller fler mutationer förknippade med NRTI-resistens var associerade med minskad respons vecka 4 (p=0,015) eller fyra eller fler mutationer vecka 24 (median)(p≤0,012). Dessutom orsakar ”69-insertion”-komplexet eller Q151M-mutationen (vanligt förekommande i kombination med A62V, V751, F77L och F116) en högre nivå av resistens mot abakavir.

Omvänt transkriptashämmar-mutationer vid baseline	Vecka 4 (n = 166)		
	n	Median förändring vRNA (log_{10} c/ml)	Procent med <400 kopior/ml vRNA
Inga	15	-0.96	40%
Endast M184V	75	-0.74	64%
En NRTI mutation, vilken som helst	82	-0.72	65%
Två NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	22	-0.82	32%
Tre NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	19	-0.30	5%
Fyra eller fler NRTI-associerade mutationer	28	-0.07	11%

Fenotypisk resistens och korsresistens: Fenotypisk resistens mot abakavir kräver M184V med minst ytterligare en annan abakavirselekterad mutation, eller M184V med multipla TAMs. Fenotypisk korsresistens mot andra NRTIs med endast M184V- eller M184I-mutationer är begränsad. Zidovudin, didanosin, stavudin och tenofovir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot den typen av hiv-1-varianter. Förekomst av M184V med K65R förorsakar korsresistens mellan abakavir, tenofovir, didanosin och lamivudin. M184V med L74V förorsakar korsresistens mellan abakavir, didanosin och lamivudin. Förekomst av M184V med Y115F förorsakar korsresistens mellan abakavir och lamivudin. Vägledning för lämplig användning av abakavir kan fås om nuvarande rekommenderad resistensalgoritm används.

Korsresistens mellan abakavir och antiretroviraler från andra klasser (t ex PIs eller NNRTIs) är inte trolig

Klinisk effekt och säkerhet

Det visade kliniska värdet med Ziagen är främst baserat på resultat från studier med behandlingsnaiva vuxna patienter som tog Ziagen 300 mg två gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin.

Dosering (300 mg) två gånger dagligen:

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Hos vuxna patienter som behandlats med abakavir i kombination med lamivudin och zidovudin hade ca 70% av patienterna (Intention To Treat-analys vid 48 veckor) inte några detekterbara virusnivåer (< 400 kopior/ml) samt en motsvarande höjning av antalet CD4-celler.

I en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på vuxna patienter jämfördes kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin med kombinationen indinavir, lamivudin och zidovudin. På grund av den höga andelen patienter med förtida behandlingsavbrott (42% av patienterna hade avbrutit den randomiserade behandlingen under de första 48 veckorna) kunde inte någon definitiv slutsats dras beträffande ekvivalens mellan behandlingsalternativen efter 48 veckor. Fastän en likartad antiviral effekt observerades mellan de abakavir- och indinavirinnehållande regimerna vad gäller andel patienter med ej detekterbar virusnivå (≤ 400 kopior/ml; intention to treat analys (ITT), 47% versus 49%; as treated analys (AT), 86% versus 94% för abakavir- respektive indinavirkombinationen), var resultatet bättre för indinavirkombinationen, särskilt i gruppen patienter

med höga initiala virustal (> 100 000 kopior/ml före behandlingen; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% för abakavir respektive indinavir).

I en dubbelblind, kontrollerad, multicenterstudie (CNA30024) randomiserades 654 hivinfekterade behandlingsnaiva patienter till att få antingen 300 mg abakavir två gånger dagligen eller 300 mg zidovudin två gånger dagligen, i båda fallen i kombination med 150 mg lamivudin två gånger dagligen och 600 mg efavirenz en gång dagligen. Den dubbelblinda behandlingen pågick i minst 48 veckor. I ”intent to treat” (ITT)-populationen uppnådde 70% av patienterna i abakavirgruppen, jämfört med 69% av patienterna i zidovudingruppen, ett virologiskt svar på plasma hiv-1-RNA på ≤50 kopior/ml i vecka 48 (”point estimate” för behandlingsskillnaden: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9). I analysen av ”as treated” (AT) var skillnaden mellan de båda behandlingsarmarna mer märkbar, 88% av patienterna i abakavirgruppen jämfört med 95% av patienterna i zidovudingruppen (”point estimate” för behandlingsskillnaden: -6,8, 95% CI -11,8, -1,7). Emellertid var båda analyserna överensstämmande när det gäller slutsatsen om ”non-inferiority” mellan båda behandlingsarmarna.

ACTC5095 var en randomiserad (1:1:1), dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 1147 antiretroviralt naiva hiv-1-infekterade vuxna, som jämförde tre olika behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC) och efavirenz (EFV) eller ZDV/3TC/EFV eller ZDV/3TC/ABC. Vid uppföljning efter 32 veckor (median) visade sig trippelterapin med de tre nukleosiderna ZDV/3TC/ABC vara virologiskt underlägsen de andra två armarna. 26% av individerna i ZDV/3TC/ABC-armen, 16% i ZDV/3TC/EFV-armen och 13% i armen med 4 läkemedel, fick virologisk svikt (hiv-RNA >200 kopior/ml). I vecka 48 var andelen individer med hiv-RNA <50 kopior/ml 63%, 80% respektive 86% i ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- respektive ZDV/3TC/ABC/EFV-armen. Säkerhetskommittén för studien stoppade ZDV/3TC/ABC-armen vid denna tidpunkt baserat på den större andelen patienter med virologisk svikt. De återstående armarna fortsatte i blindad version. Vid uppföljning efter 144 veckor (median) fick 25% av individerna i ZDV/3TC/ABC/EFV-armen och 26% i ZDV/3TC/EFV-armen virologisk svikt. Det var ingen signifikant skillnad i tid till första virologiska svikt (p-0,73, ”log-rank test”) mellan de 2 armarna. I denna studie förbättrade inte tillägg av ABC till ZDV/3TC/EFV effekten signifikant.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svikt (hiv-RNA >200 kopior/ml)	32 veckor	26%	16%	13%
	144 veckor	-	26%	25%
Virologisk framgång (48 veckor hiv- RNA < 50 kopior/ml)		63%	80%	86%

- *Behandlingserfarna vuxna*

Till vuxna patienter med måttlig tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel gav tillägget av abakavir till befintlig antiretroviral kombinationsbehandling blygsamma effekter när det gällde att minska virusmängden (medianförändring 0,44 $\log_{10}$ kopior/ml vid 16 veckor).

Hos patienter med omfattande erfarenhet av behandling med NRTIs var effekten av abakavir marginell. Värdet av att addera Ziagen till en antiretroviral kombinationsbehandling beror på typ och duration av tidigare behandling, vilken kan ha selekterat fram hiv-1-varianter med korsresistens mot abakavir.

Dosering (600 mg) en gång dagligen

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Dosering en gång dagligen stöds av en 48-veckors dubbelblind, kontrollerad mulitcenterstudie (CNA30021) på 770 hivinfekterade terapinaiva vuxna, som huvudsakligen var symtomfria - Centre for

Disease Control and Prevention (CDC) stadie A. De randomiserades till att få antingen 600 mg abakavir en gång dagligen eller 300 mg två gånger dagligen, i kombination med efavirenz och lamivudin som gavs en gång dagligen. Liknande klinisk framgång (”point estimate” för behandlingsskillnad -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) sågs i båda behandlingsregimerna. Från dessa resultat kan man dra slutsatsen att vid 95% konfidens är den verkliga skillnaden inte större än 8,4% till fördel för två gånger dagligen doseringen. Denna potentiella skillnad är tillräckligt liten för att kunna dra en generell slutsats av ”non-inferiority” för abakavir en gång dagligen över abakavir två gånger dagligen.

Det var en låg, likartad total incidens av virologisk svikt (virusmängd > 50 kopior/ml) i både behandlingsgruppen med dosering en gång dagligen och den med dosering två gånger dagligen (10% respektive 8%). I den begränsade mängden prov som fanns tillgängliga för genotypisk analys fanns en trend mot ett högre antal NRTI-mutationer vid dosering med abakavir en gång per dag jämfört med dosering två gånger per dag. Någon tydlig slutsats kunde inte dras p g a den begränsade datamängden som kunde erhållas från denna studie. Långtidsdata för abakavir med dosering en gång dagligen (längre än 48 veckor) är för närvarande begränsade.

- *Behandlingserfarna vuxna*

I studie CAL30001 randomiserades 182 behandlingserfarna patienter med virologisk svikt till behandling med antingen den fasta doskombinationen abakavir/lamivudin en gång dagligen eller abakavir 300 mg två gånger dagligen plus lamivudin 300 mg en gång dagligen, båda i kombination med tenofovir och en PI eller en NNRTI under 48 veckor. Resultat visar att gruppen med fast doskombination inte var sämre än (non inferior) gruppen som fick abakavir två gånger per dag, baserat på en liknande nedgång av hiv-1-RNA uppmätt genom medelvärdet av AUC minus baseline (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ kopior/ml respektive -1,83 $\log_{10}$ kopior/ml, 95% CI -0,13, 0,38). Andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (50% mot 47%) och < 400 kopior/ml (54% mot 57%) var också likartad i de båda grupperna. Dessa resultat bör emellertid tolkas med försiktighet, eftersom endast patienter med måttlig behandlingserfarenhet ingick i denna studie och när behandling sattes in fanns en obalans i virusmängd mellan de båda armarna.

260 patienter med virologisk suppression på en första linjens terapi bestående av abakavir 300 mg plus lamivudin 150 mg, båda givna två gånger dagligen, i kombination med en PI eller NNRTI, randomiserades i en studie, ESS 30008, till att fortsätta denna regim eller att byta till den fasta kombinationen abakavir/lamivudin plus en PI eller NNRTI under 48 veckor. Resultat visar att gruppen med den fasta kombinationen uppnådde samma virologiska utfall (”non-inferior”) som abakavir plus lamividingruppen, baserat på andelen individer med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (90% respektive 85%, 95% CI -2,7, 13,5).

Ytterligare information

Effekt och säkerhet av Ziagen givet som en del av olika kombinationsbehandlingar, är fortfarande inte fullständigt utredd (i synnerhet kombinationer med ,NNRTIs).

Abakavir penetrerar till cerebrospinalvätskan (se avsnitt 5.2) och har visats minska nivåerna av hiv-1-RNA i likvor. Dock noterades inga effekter på neuropsykologiska variabler när det gavs till patienter med AIDS-relaterad demens.

Pediatrisk population

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av hivinfekterade pediatriska patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av hivinfektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades lämpliga 669 patienter till att antingen

fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhölls inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma hiv-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen. (observerad analys).

	Två gånger dagligen N (%)	**En gång dagligen N (%)**
Vecka 0 (Efter ≥36 veckor på behandling)		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8% (95% KI -11,5% till +1,9%), p=0,16	
Vecka 48		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6% (95% KI -8,4% till +5,2%), p=0,65	
Vecka 96		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riskskillnad (en gång dagligen–två gånger dagligen)	-2,3% (95% KI -9,3% till +4,7%), p=0,52	

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämda non-inferiority marginalen på -12%, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1000 kopior/ ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

I en separat studie på barn där öppna NRTI-kombinationer (med eller utan nelfinavir) jämfördes hade en högre andel behandlade med abakavir och lamivudin (71%) eller abakakvir och zidovudin (60%) hiv-1-RNA ≤ 400 kopior/ml efter 48 veckor jämfört med dem behandlade med lamivudin och zidovudin (47%) (P = 0,09, Intention To Treat-analys). Analogt med dessa resultat noterades högre procentsiffror för de barn som behandlades med abakavirinnehållande regimer vad gäller hiv-1-RNA ≤ 50 kopior/ml efter 48 veckor (53%, 42% respektive 28%; P = 0,07).

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader gamla från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma hiv-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Abakavir absorberas snabbt och väl efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intag är ca 83%. Efter oral administrering är den genomsnittliga tiden (t_{max}) till maximala

serumkoncentrationer (C_{max}) av abakavir ca 1,5 timmar för tablettberedningen och ca 1,0 timmar för lösningen.

Vid terapeutisk dosering med dosen 300 mg två gånger dagligen är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för abakavir vid steady-state ca 3,00 mikrogram/ml (30%) respektive 0,01 mikrogram/ml (99%). Medelvärdet (CV) för AUC var över ett dosintervall på 12 timmar 6,02 mikrogram timme/ml (29%) motsvarande ett dagligt AUC på ca 12,0 mikrogram timme/ml. C_{max} värdet för den orala lösningen är något högre än för tabletterna. Efter en tablettdos på 600 mg abakavir var medelvärdet (CV) för C_{max} ca 4,26 mikrogram/ml (28%) och medelvärdet (CV) av AUC∞ var 11,95 mikrogram timme/ml (21%).

Föda fördröjer absorptionen och minskar C_{max} men påverkar inte de totala plasmakoncentrationerna (AUC). Ziagen kan därför tas med eller utan föda.

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysiologisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100% av tabletten) omedelbart.

Distribution

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen ca 0,8 liter/kg, vilket talar för att abakavir fritt penetrerar till kroppens vävnader.

Studier på hivinfekterade patienter har visat god penetration av abakavir till CSF, AUC-ratio i likvor/plasma på 30 till 44%. När abakavir ges i dosen 600 mg två gånger dagligen är observerade maximala koncentrationer i likvor 9 gånger högre än abakavirs IC_{50} som är 0,08 mikrog/ml eller 0,26 mikroM.

In vitro-studier avseende bindning till plasmaproteiner pekar på att abakavir endast har en låg till måttlig bindningsgrad (ca 49%) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Detta talar för en låg risk för läkemedelsinteraktioner genom påverkan på plasmaproteinbindning.

Metabolism

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern med cirka 2% av den administrerade dosen utsöndrad renalt i oförändrad form. Huvudsaklig metabolismväg hos människa är via alkoholdehydrogenas och via glukuronidering varvid 5´-karboxylsyra och 5´-glukuronid bildas. Dessa utgör omkring 66% av administrerad dos. Metaboliterna utsöndras i urinen.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för abakavir är ca 1,5 timmar. Det sker ingen signifikant ackumulering av abakavir efter upprepade orala doser av 300 mg två gånger dagligen. Eliminationen av abakavir sker via levermetabolism med efterföljande utsöndring av metaboliter i första hand i urinen. I urinen återfinns omkring 83% av administrerad abakavirdos som metaboliter och oförändrat abakavir. Resten av dosen elimineras via feces.

Intracellulär farmakokinetik

I en studie på 20 hivinfekterade patienter som fick 300 mg abakavir två gånger dagligen, med bara en 300 mg dos tagen före provtagningsperioden på 24-timmar, var det geometriska terminala medelvärdet för halveringstiden av intracellulärt carbovir-TP vid steady-state 20,6 timmar, jämfört med 2,6 timmar som var det uppmätta geometriska medelvärdet för halveringstiden av abakavir i plasma i denna studie. I en cross-over studie med 27 hivinfekterade patienter var exponeringen för intracellulärt carbovir-TP högre för abakavir 600 mg en gång dagligen ($AUC_{24,ss}$ +32%, $C_{max24,ss}$ +99% och C_{trough} +18%) jämfört med 300 mg två gånger dagligen. Sammantaget stöder dessa data användning av

abakavir 600 mg en gång dagligen för behandling av hivinfekterade patienter. Dessutom har effekten och säkerheten av abakavir doserat en gång dagligen visats i en pivotal klinisk studie (CNA30021 – Se avsnitt 5.1 Klinisk erfarenhet).

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion
Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Abakavirs farmakokinetik har studerats hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 5-6) vilka erhöll 600 mg abakavir som en singeldos, median (intervall) AUC-värdet var 24,1 (10,4 till 54,8) µg·h/ml. Resultaten visade att abakavirs genomsnittliga AUC (90 % CI) ökar 1,89 gånger (1,32; 2,70) och att halveringstiden för abakavir ökar i genomsnitt 1,58 gånger (1,22; 2,04). På grund av väsentligt varierande abakavirexponeringar var det inte möjligt att fastställa någon definitiv rekommendation för hur stor dosreduktion som behövs hos patienter med mild nedsättning av leverfunktionen.
Abakavir rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion
Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Cirka 2% av given dos abakavir utsöndras oförändrad i urinen. Abakavirs farmakokinetik hos patienter med njursjukdom i slutstadiet är likartad den hos patienter med normal njurfunktion. Därför behövs inte någon dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av den begränsade erfarenheten bör Ziagen undvikas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population
Enligt studier utförda på barn absorberas abakavir snabbt och väl efter intag av oral lösning och tablettformuleringar. Exponeringen av abakavir i plasma har visat sig vara densamma för båda formuleringarna när de administreras med samma dosering. Barn som får abakavir oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår liknande exponering av abakavir i plasma som hos vuxna. Barn som får abakavir orala tabletter enligt rekommenderad doseringsregim uppnår högre exponering av abakavir i plasma än barn som får oral lösning eftersom högre doser i mg/kg administreras med tabletten.

För närvarande saknas tillräckligt med säkerhetsdata för att kunna rekommendera Ziagen till barn yngre än tre månader. De begränsade data som föreligger pekar på att dosen 2 mg/kg oral lösning till barn yngre än 30 dagar ger upphov till liknande eller högre AUC jämfört med dosen 8 mg/kg oral lösning till äldre barn.

Farmakokinetisk data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn yngre än 12 år gamla. Data visas i tabellen nedan:

Sammanfattning av abakavir AUC (0-24) (mikrog.h/ml) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier

Studie	Åldersgrupp	Abakavir 16 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Abakavir 8 mg/kg Dosering två gånger dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gånger dagligen GLS mean ratio (90% Kl)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 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 till 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 till 36 månader (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95% KI) för lamivudin i plasma 15,9 (8,86, 28,5) µg.h/ml vid dosering en gång dagligen och 12,7 (6,52, 24,6) µg.h/ml vid dosering två gånger dagligen.

Äldre
Abakavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Abakavir var inte mutagent i bakterietester men visade aktivitet *in vitro* i kromosomaberrationstest utfört på humana lymfocyter, muslymfomtest och *in vivo* i mikrokärntest. Detta överensstämmer med kända effekter av andra nukleosidanaloger. Dessa resultat indikerar att abakavir vid höga koncentrationer, såväl *in vitro* som *in vivo*, medför liten risk för kromosomskador.

Karcinogenicitetsstudier med oralt administrerat abakavir till mus och råtta visade en ökning av incidensen maligna och icke-maligna tumörer. Maligna tumörer inträffade i preputialkörteln hos handjur och i klitoralkörteln hos hondjur av båda djurslagen och hos hanråttor i tyreoidea samt hos honråttor i levern, urinblåsan, lymfkörtlarna och i underhuden.

Majoriteten av dessa tumörer inträffade vid den högsta abakavirdosen på 330 mg/kg/dag hos mus och 600 mg/kg/dag hos råtta med undantag av tumörerna i preputialkörteln som uppkom hos möss vid dosen 110 mg/kg. Den systemiska exponeringen vid de högsta dosnivåer då ingen effekt konstaterats hos möss och råttor motsvarade 3 respektive 7 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad dosering. Så länge som abakavirs karcinogena potential hos människa är okänd, talar dessa data för att läkemedlets potentiella kliniska fördelar överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

I prekliniska toxikologiska studier visades behandling med abakavir öka levervikterna hos råtta och apa. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Från kliniska studier finns inga fynd som visar att abakavir är levertoxiskt. Dessutom har hos människa inte observerats autoinduktion av abakavirs metabolism eller induktion av andra läkemedels metabolism i levern.

Mild myokardiell degeneration i hjärtat hos mus och råtta observerades efter administrering av abakavir under två år. De systemiska exponeringarna motsvarade 7 till 24 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte kunnat avgöras.

I reproduktionstoxikologiska studier har hos råtta noterats embryonal och fetal toxicitet men inte hos kanin. Dessa fynd omfattade minskad kroppsvikt och ödem hos fostren, en ökning av antalet skelettförändringar/missbildningar samt ett ökat antal tidiga intrauterina dödsfall och antalet dödfödda

djur. På grund av denna embryonala/fetala toxicitet kan inga slutsatser dras avseende abakavirs teratogena potential.

En fertilitetsstudie på råtta har visat att abakavir inte har någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykollat
Magnesiumstearat
Kiseldioxid kolloidal vattenfri.

Filmdragering:
Triacetin
Hypromellos
Titandioxid
Polysorbat 80
Järnoxid (gul).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 ºC.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnsäker folieblisterförpackning (polyvinylklorid/aluminium/papper) som innehåller 60 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/112/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 8 juli 1999

Datum för senast förnyat godkännande: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziagen 20 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 20 mg abakavir (som sulfat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Sorbitol (E 420) 340 mg/ml
Metylparahydroxibensoat (E 218) 1,5 mg/ml
Propylparahydroxibensoat (E 216) 0,18 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Den orala lösningen är en klar eller lätt opalescent gulaktig vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziagen är indicerat för antiretroviral kombinationsbehandling vid infektioner med humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ziagens kliniska värde är huvudsakligen visat i samband med studier utförda på s.k. behandlingsnaiva patienter och i kombination med lamivudin och zidovudin (se avsnitt 5.1).

Innan behandlingen med abakavir påbörjas, ska varje hivinfekterad patient oavsett etniskt ursprung undersökas för att se om de bär på HLA-B*5701-allelen (se avsnitt 4.4). Abakavir ska inte användas av patienter som är kända bärare av HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ziagen bör förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Ziagen kan tas med eller utan föda.

Ziagen finns också tillgänglig som tablett.

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25):

Den rekommenderade dosen Ziagen är 600 mg dagligen (30 ml). Denna dos kan antingen ges som 300 mg (15 ml) två gånger dagligen eller som 600 mg (30 ml) en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Barn (som väger mindre än 25 kg):

Barn från ett års ålder: Rekommenderad dos är 8 mg/kg två gånger dagligen, eller 16 mg/kg en gång dagligen upp till en total maximaldos om 600 mg (30 ml) dagligen.

Barn från 3 månader upp till ett år: Rekommenderad dos är 8 mg/kg två gånger dagligen. Om dosering två gånger dagligen inte är möjligt, kan en dosering om en gång dagligen (16 mg/kg/dag) övervägas. Man ska ha i åtanke att tillgängliga data från dosering en gång dagligen är mycket begränsade i denna patientgrupp.

Barn under tre månader: Erfarenheten från barn yngre än tre månader är begränsad (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till dosering en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Ziagen behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Behandling med Ziagen rekommenderas dock inte till patienter med terminal njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Abakavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Ingen definitiv dosrekommendation kan ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Data saknas för patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning, därför rekommenderas inte användning av abakavir såvida inte detta bedömts som nödvändigt. Om abakavir används till patienter med lätt nedsatt leverfunktion krävs noggrann uppföljning, inklusive övervakning av plasmakoncentrationen av abakavir om möjligt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre
För närvarande finns inga farmakokinetiska data för abakavir för patienter äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot abakavir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8):

Abakavir är associerat med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) karaktäriserade av feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på att många organsystem är involverade. Överkänslighetsreaktioner har observerats med abakavir, varav några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte behandlats på rätt sätt.

Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir. Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har dock rapporterats med lägre frekvens hos patienter som inte är bärare av denna allel.

Därför gäller följande:

- HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart.

- Ziagen ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavirinnehållande behandling (t.ex. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Ziagen måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Ziagen efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.

- Efter att Ziagen har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Ziagen **eller något annat läkemedel som innehåller abakavir** (t.ex. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **aldrig återinsättas**.

- Återinsättning av ett abakavirinnehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.

- För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande Ziagen oral lösning.

- **Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner mot abakavir**

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har karaktäriserats väl i kliniska studier och under uppföljning vid normal klinisk användning. Symtomen har vanligen uppträtt inom de första sex veckorna (mediantid till debut 11 dagar) från behandlingsstart med abakavir, **även om dessa reaktioner kan uppträda när som helst under behandling**.

Nästan alla överkänslighetsreaktioner mot abakavir inkluderar feber och/eller hudutslag. Andra tecken och symtom som observerats som del i överkänslighetsreaktionen mot abakavir beskrivs ingående i avsnitt 4.8 (Beskrivning av ett urval av biverkningar), däribland symtom från luftvägarna och magtarmkanalen. Viktigt är att sådana symtom kan **leda till att överkänslighetsreaktionen feldiagnostiseras som en sjukdom i luftvägarna (pneumoni, bronkit, faryngit) eller som en gastroenterit**.

Symtomen relaterade till överkänslighetsreaktioner förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande. Symtomen försvinner vanligtvis när behandlingen med abakavir avbryts.

I sällsynta fall har även patienter som avbrutit behandling med abakavir av andra skäl än en överkänslighetsreaktion drabbats av livshotande reaktioner inom några timmar från återinsättning av abakavirbehandling (se avsnitt 4.8 Beskrivning av ett urval av biverkningar). Återinsättning av abakavir hos sådana patienter måste ske där sjukvårdsresurser finns lätt tillgängliga.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*:

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella

nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Vikt och metabola parametrar:

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbningar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit:

Pankreatit har rapporterats men orsakssambandet med abakavirbehandlingen är osäkert.

Trippel nukleosidterapi:

Hos patienter med höga virustal (> 100 000 kopior/ml) erfordrar valet av trippelkombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin ett särskilt övervägande (se avsnitt 5.1).

Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt i behandlingen när abakavir kombinerats med tenofovirdisoproxilfumarat och lamivudin vid behandling en gång dagligen.

Leversjukdom:

Säkerhet och effekt av Ziagen har inte fastställts på patienter med leverpåverkan av signifikant omfattning. Ziagen rekommenderas inte till patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Patienter med samtidig infektion med kronisk hepatit B- eller C-virus:

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Försiktighet ska iakttas när abakavir och ribavirin ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion:

Ziagen ska inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Hjälpämnen:

Ziagen oral lösning innehåller 340 mg/ml sorbitol. Vid rekommenderad dosering innehåller varje 15 ml dos cirka 5 g sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans. Sorbitol kan ha en milt laxerande effekt. Kalorivärdet för sorbitol är 2,6 kcal/g.

Ziagen oral lösning innehåller också metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat vilka

kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Immunreaktiveringssyndrom:

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreaktivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros:

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Opportunistiska sjukdomar:

Patienter som erhåller Ziagen eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner eller andra komplikationer till hivinfektionen. Det kliniska förloppet ska därför noggrant kontrolleras av läkare med erfarenhet av att behandla dessa infektioner och komplikationer.

Överföring av hiv:

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Hjärtinfarkt:

Observationsstudier har visat på ett samband mellan hjärtinfarkt och användningen av abakavir. Det var övervägande patienter som tidigare erhållit antiretroviral behandling som studerades. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och kunde inte utesluta en liten riskökning. Sammantaget visar tillgängliga data från observationskohorter och randomiserade studier bristande överensstämmelse, så ett kausalt samband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt kan varken bekräftas eller motbevisas. I dagsläget finns det inte någon vedertagen biologisk mekanism som kan förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av Ziagen ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på resultat från *in vitro*-försök och med kännedom om abakavirs huvudsakliga metabolismvägar, är risken låg för cytokrom P450-medierade interaktioner med andra läkemedel. P450 utgör inte någon viktig väg för metabolismen av abakavir och abakavir hämmar inte metabolismen via CYP3A4. Dessutom har det visats att abakavir *in vitro* inte hämmar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6 enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer. Induktion av levermetabolism har inte observerats i kliniska studier. Det är därför liten risk för interaktioner med antiretrovirala PIs

och med andra läkemedel som metaboliseras via de mera betydelsefulla P450 enzymerna. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan abakavir, zidovudin och lamivudin.

Potenta enzyminducerare som rifampicin, fenobarbital och fenytoin kan via effekt på UDP-glucuronyltransferas minska plasmakoncentrationerna av abakavir något.

Etanol: Abakavirs metabolism påverkas av samtidigt intaget etanol med en ökning av AUC på ca 41%. Dessa fynd bedöms ej kliniskt betydelsefulla vid en totalbedömning. Abakavir påverkar inte metabolismen av etanol.

Metadon: I en farmakokinetikstudie där metadon gavs tillsammans med abakavir i dosen 600 mg två gånger dagligen, visades en 35%-ig minskning av abakavir C_{max} samt en timmes fördröjning av t_{max} men AUC var oförändrat. De farmakokinetiska förändringarna som noterades för abakavir bedömdes inte kliniskt betydelsefulla. I denna studie ökade abakavir metadons systemiska clearance med 22%. Induktion av enzymer som metaboliserar läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med metadon och abakavir bör därför följas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom vilka indikerar en underbehandling och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av metadon.

Retinoider: Retinoidderivat elimineras via alkoholdehydrogenas. Interaktion med abakavir är möjlig men har ännu inte studerats.

Ribavirin: Eftersom abakavir och ribavirin delar samma fosforylerinsvägar, har en möjlig intracellulär interaktion mellan dessa läkemedel antagits. Denna skulle kunna leda till en reducering av intracellulärt fosforylerade metaboliter av ribavirin och, som en eventuell konsekvens, till en minskad chans till ett kvarstående virologiskt svar (SVR) mot hepatit C (HCV) hos patienter samtidigt infekterade med HCV och behandlade med pegylerat interferon plus ribavirin. I litteraturen finns motstridig klinisk data rapporterad angående samtidig användning av abakavir och ribavirir. Viss data tyder på att patienter infekterade med både hiv och HCV som erhåller antiretroviral behandling innehållande abakavir kan riskera en sämre respons på pegylerad interferon/ribavirin terapi. Försiktighet ska iakttas när bägge läkemedlen tas samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en generell regel, vid beslut att använda antiretrovirala läkemedel för att behandla hivinfektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet, ska både djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor tas i beaktning.

Djurstudier har visat toxicitet för växande embryo och foster hos råtta men inte hos kanin (se avsnitt 5.3). Abakavir har visats vara karcinogen i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa data för människor är okänd.

Hos gravida kvinnor tyder mer än 800 fall av exponering efter första trimestern och mer än 1000 fall av exponering efter andra och tredje trimestern inte på missbildningar eller fetal/neonatal påverkan av abakavir. Risken för missbildning är osannolik hos människa baserat på dessa data.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid och nukleotidanaloger har visat sig orsaka varierande grad av mitokondriell skada in vitro och in vivo. Det har rapporterats om mitokondriell dysfunktion hos hivnegativa spädbarn vilka exponerats för nukleosidanaloger in utero och/eller postnatalt (se avsnitt 4.4).

Amning

Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras även i bröstmjölk hos människor. Uppgifter saknas vad beträffar abakavirs säkerhet när det ges till spädbarn

yngre än 3 månader. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet
Djurstudier visade att abakavir inte hade någon påverkan på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

För många rapporterade biverkningar kan det vara svårt att avgöra om de är relaterade till Ziagen, till det stora antalet läkemedel som används vid hivinfektion eller till själva sjukdomen.

Många av biverkningarna som redovisas nedan är vanligt förekommande (illamående, kräkningar, diarré, feber, letargi, utslag) hos patienter som är överkänsliga mot abakavir. Patienter med något av dessa symtom ska därför noggrant utvärderas rörande förekomst av sådan överkänslighet (se avsnitt 4.4). Mycket sällsynta fall av erythema multiforme, Stevens Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats där överkänslighet mot abakavir inte kunnat uteslutas. I dessa fall ska behandling med abakavir avbrytas för all framtid.

Många av de medicinska incidenterna har inte lett till att behandlingen behövt avbrytas. Följande indelning har använts för klassificering mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1 000, <1/100), sällsynt (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000).

Metabolism och nutrition
Vanlig: anorexia
Mycket sällsynt: laktacidos

Centrala och perifera nervsystemet
Vanlig: huvudvärk

Magtarmkanalen
Vanlig: illamående, kräkningar, diarré
Sällsynt: pankreatit

Hud och subkutan vävnad
Vanlig: utslag (utan systemiska symtom)
Mycket sällsynt: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanlig: feber, letargi, trötthet

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir
Tecken och symtom på denna överkänslighetsreaktion redovisas nedan. De har identifierats antingen i kliniska studier eller i säkerhetsövervakningen vid normal klinisk användning. De som markerats med ’fetstil’ har rapporterats **hos minst 10%** av patienterna med överkänslighetsreaktion.

Nästan alla patienter som utvecklar överkänslighetsreaktioner får feber och/eller hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella) som delsymtom men fall av överkänslighet utan hudutslag eller feber har inträffat. Andra huvudsymtom är symtom från magtarmkanalen och andningsvägarna samt allmänna symtom som letargi och allmän sjukdomskänsla.

Hud	**Hudutslag** (vanligen makulopapulära eller urtikariella)
Magtarmkanalen	**Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta**, munsår
Andningsvägar	**Dyspné, hosta,** ont i halsen, ’adult respiratory distress syndrome’, lungsvikt
Övrigt	**Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla**, ödem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivit, anafylaxi
Neurologi/psykiatri	**Huvudvärk**, parestesi
Blod	Lymfopeni
Lever/pankreas	**Förhöjda levervärden,** hepatit**,** leversvikt
Muskel/skelett	**Myalgi**, myolys (sällsynt), artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas
Urologi	Förhöjt kreatinin, njursvikt

Symtomen relaterade till överkänslighetsreaktioner förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande, och har i sällsynta fall varit dödlig.

Återinsättning av abakavir efter en överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider. Liknande reaktioner har också inträffat i sällsynta fall efter att abakavir återinsatts hos patienter som innan behandlingen avbröts endast haft ett av huvudsymtomen på överkänslighet (se ovan), och har i mycket sällsynta fall även setts hos patienter som har återupptagit behandlingen utan föregående symtom på en överkänslighetsreaktion (dvs. patienter som tidigare ansetts tolerera abakavir).

Metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom
Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreaktivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats. (se avsnitt 4.4).

Osteonekros
Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

<u>Förändringar i laboratoriekemiska parametrar</u>
I kontrollerade kliniska studier var laboratorieavvikelser relaterade till Ziagen-behandling ovanliga och inga skillnader i incidens noterades mellan patienterna i Ziagen- och kontrollgrupperna.

<u>Pediatrisk population</u>
1206 hivinfekterade pediatriska patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se

avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatriska patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Enstaka doser på upp till 1200 mg och dygnsdoser på 1800 mg abakavir har administrerats till patienter i kliniska studier. Inga andra biverkningar rapporterades utöver dem som rapporterades vid normala doser. Effekten av högre doser är inte känd. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symtomatisk terapi ska ges vid behov. Det är inte känt om abakavir kan elimineras via peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare, ATC kod: J05AF06.

Verkningsmekanism

Abakavir är en NRTI och är en potent selektiv hämmare av hiv-1 och hiv-2. Abakavir metaboliseras intracellulärt till den aktiva metaboliten carbovir 5’-trifosfat (TP). *In vitro*-studier har visat att dess verkningsmekanism gentemot hiv är dess hämning av hivs omvänt transkriptasenzym, vilket resulterar i ett kedjeavbrott och avbrytande av den virala replikationscykeln. Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med nukleosidanalogerna (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, icke-nukleosidanalogen (NNRTI) nevirapin, eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

Resistens

Resistens in vitro: Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats fram *in vitro* och är associerade med specifika genotypförändringar i regionen kodande för omvänd transkriptas (M184V, K65R, L74V, och Y115F). Viral resistens mot abakavir utvecklas relativt långsamt *in vitro* och kräver multipla mutationer för en kliniskt relevant ökning i EC_{50} av ”wild-type” virus.

Resistens in vivo (behandlingsnaiva patienter). I pivotala kliniska studier visade isolat från flertalet patienter med virologisk svikt vid behandling med abacavir antingen inga NRTI-relaterade förändringar jämfört med baseline (45%) eller endast M184V eller M184I-selektion (45%). Den totala selektionsfrekvensen för M184V eller M184I var hög (54%). Mindre vanlig var selektionen av L74V (5%), K65R (1%) och Y115F (1%). När zidovudin inkluderas i behandlingen har frekvensen av L74V och K65R visat sig minska i närvaro av abacavir (med zidovudin: 0/40, utan zidovudin: 15/192, 8%).

Behandling	Abakavir + Combivir[1]	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	Totalt
Antal patienter	282	1094	909	2285
Antal med virologisk svikt	43	90	158	291
Antal genotyper vid pågående behandling	40 (100%)	51 (100%)[2]	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs[3]	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir är en fast kombination av lamivudin och zidovudin
2. Inkluderar tre fall av icke-virologisk svikt och fyra obekräftade fall av virologisk svikt.
3 Antal individer med ≥1 Tymidinanalog-mutationer (TAMs, i e 41, 67, 70, 210, 215, 219).

TAMs skulle kunna selekteras då tymidinanaloger är associerade med abakavir. I en metaanalys av sex kliniska studier selekterades inga TAMs vid behandlingar där abakavir men inte zidovudin ingick (0/127), men selekterades däremot i de behandlingar där abakavir och tymidinanalogen zidovudin ingick (22/86, 26%).

Resistens in vivo (tidigare behandlade patienter): Kliniskt signifikant minskad känslighet för abacavir har visats i kliniska isolat från patienter med virologisk svikt, vilka tidigare behandlats med och är resistenta mot andra nukleosidhämmare. I en metaanalys av fem kliniska studier där abakavir adderades för att förstärka behandlingen hade 123 av 166 individer (74%) M184V/I, 50 (30%) hade T215Y/F, 45 (27%) hade M41L, 30 (18%) hade K70R och 25 (15%) hade D67N. K65R saknades och L74V och Y115F var ovanliga (≤3%). Logistisk regressionsmodellering av förutsägbara värden för genotyp (justerade för basline plasma hiv1 RNA [vRNA], CD4+cellantal, antal och längd på tidigare antiretrovirala behandlingar) visade att förekomst av tre eller fler mutationer förknippade med NRTI-resistens var associerade med minskad respons vecka 4 (p=0,015) eller fyra eller fler mutationer vecka 24 (median)(p≤0,012). Dessutom orsakar ”69-insertion”-komplexet eller Q151M-mutationen (vanligt förekommande i kombination med A62V, V751, F77L och F116) en högre nivå av resistens mot abakavir.

Omvänt transkriptashämmar-mutationer vid baseline	Vecka 4 (n = 166)		
	n	Median förändring vRNA (log_{10} c/ml)	Procent med <400 kopior/ml vRNA
Inga	15	-0.96	40%
Endast M184V	75	-0.74	64%
En NRTI mutation, vilken som helst	82	-0.72	65%
Två NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	22	-0.82	32%
Tre NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	19	-0.30	5%
Fyra eller fler NRTI-associerade mutationer	28	-0.07	11%

Fenotypisk resistens och korsresistens: Fenotypisk resistens mot abakavir kräver M184V med minst ytterligare en annan abakavirselekterad mutation, eller M184V med multipla TAMs. Fenotypisk korsresistens mot andra NRTIs med endast M184V- eller M184I-mutationer är begränsad. Zidovudin, didanosin, stavudin och tenofovir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot den typen av hiv-1-varianter. Förekomst av M184V med K65R förorsakar korsresistens mellan abakavir, tenofovir, didanosin och lamivudin. M184V med L74V förorsakar korsresistens mellan abakavir, didanosin och lamivudin. Förekomst av M184V med Y115F förorsakar korsresistens mellan abakavir och lamivudin. Vägledning för lämplig användning av abakavir kan fås om nuvarande rekommenderad resistensalgoritm används.

Korsresistens mellan abakavir och antiretroviraler från andra klasser (t ex PIs eller NNRTIs) är inte trolig.

Klinisk effekt och säkerhet

Det visade kliniska värdet av Ziagen är främst baserat på resultat från studier med behandlingsnaiva vuxna patienter som tog Ziagen 300 mg två gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin.

Dosering (300 mg) två gånger dagligen:

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Hos vuxna patienter som behandlats med abakavir i kombination med lamivudin och zidovudin hade ca 70% av patienterna (Intention To Treat-analys vid 48 veckor) inte några detekterbara virusnivåer (< 400 kopior/ml) samt en motsvarande höjning av antalet CD4-celler.

I en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på vuxna patienter jämfördes kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin med kombinationen indinavir, lamivudin och zidovudin. På grund av den höga andelen patienter med förtida behandlingsavbrott (42% av patienterna hade avbrutit den randomiserade behandlingen under de första 48 veckorna) kunde inte någon definitiv slutsats dras beträffande ekvivalens mellan behandlingsalternativen efter 48 veckor. Fastän en likartad antiviral effekt observerades mellan de abakavir- och indinavirinnehållande regimerna vad gäller andel patienter med ej detekterbar virusnivå (≤ 400 kopior/ml; intention to treat analys (ITT), 47% versus 49%; as treated analys (AT), 86% versus 94% för abakavir- respektive indinavirkombinationen), var resultatet bättre för indinavirkombinationen, särskilt i gruppen patienter

med höga initiala virustal (> 100.000 kopior/ml före behandlingen; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% för abakavir respektive indinavir).

I en dubbelblind, kontrollerad, multicenterstudie (CNA30024) randomiserades 654 hivinfekterade behandlingsnaiva patienter till att få antingen 300 mg abakavir två gånger dagligen eller 300 mg zidovudin två gånger dagligen, i båda fallen i kombination med 150 mg lamivudin två gånger dagligen och 600 mg efavirenz en gång dagligen. Den dubbelblinda behandlingen pågick i minst 48 veckor. I ”intent-to-treat” (ITT)-populationen uppnådde 70% av patienterna i abakavirgruppen, jämfört med 69% av patienterna i zidovudingruppen, ett virologiskt svar på plasma hiv-1-RNA på ≤50 kopior/ml i vecka 48 (”point estimate” för behandlingsskillnaden: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9). I analysen av ”as treated” (AT) var skillnaden mellan de båda behandlingsarmarna mer märkbar, 88% av patienterna i abakavirgruppen jämfört med 95% av patienterna i zidovudingruppen (”point estimate” för behandlingsskillnaden: -6,8, 95% CI -11,8, -1,7). Emellertid var båda analyserna överensstämmande när det gäller slutsatsen om ”non-inferiority” mellan båda behandlingsarmarna:

ACTC5095 var en randomiserad (1:1:1), dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 1147 antiretroviralt naiva hiv-1-infekterade vuxna, som jämförde tre olika behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC) och efavirenz (EFV) eller ZDV/3TC/EFV eller ZDV/3TC/ABC. Vid uppföljning efter 32 veckor (median) visade sig trippelterapin med de tre nukleosiderna ZDV/3TC/ABC vara virologiskt underlägsen de andra två armarna. 26% av individerna i ZDV/3TC/ABC-armen, 16% i ZDV/3TC/EFV-armen och 13% i armen med 4 läkemedel, fick virologisk svikt (hiv-RNA >200 kopior/ml). I vecka 48 var andelen individer med hiv-RNA <50 kopior/ml 63%, 80% respektive 86% i ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- respektive ZDV/3TC/ABC/EFV-armen. Säkerhetskommittén för studien stoppade ZDV/3TC/ABC-armen vid denna tidpunkt baserat på den större andelen patienter med virologisk svikt. De återstående armarna fortsatte i blindad version. Vid uppföljning efter 144 veckor (median) fick 25% av individerna i ZDV/3TC/ABC/EFV-armen och 26% i ZDV/3TC/EFV-armen virologisk svikt. Det var ingen signifikant skillnad i tid till första virologiska svikt (p-0,73, ”log-rank test”) mellan de 2 armarna. I denna studie förbättrade inte tillägg av ABC till ZDV/3TC/EFV effekten signifikant.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svikt (hiv-RNA >200 kopior/ml)	32 veckor	26%	16%	13%
	144 veckor	-	26%	25%
Virologisk framgång (48 veckor hiv-RNA < 50 kopior/ml)		63%	80%	86%

- *Behandlingserfarna vuxna*

Till vuxna patienter med måttlig tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel gav tillägget av abakavir till befintlig antiretroviral kombinationsbehandling blygsamma effekter när det gällde att minska virusmängden (medianförändring 0,44 $\log_{10}$ kopior/ml vid 16 veckor).

Hos patienter med omfattande erfarenhet av behandling med NRTIs var effekten av abakavir marginell. Värdet av att addera Ziagen till en antiretroviral kombinationsbehandling beror på typ och duration av tidigare behandling, vilken kan ha selekterat fram hiv-1-varianter med korsresistens mot abakavir.

Dosering (600 mg) en gång dagligen

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Dosering en gång dagligen stöds av en 48-veckors dubbelblind, kontrollerad mulitcenterstudie (CNA30021) på 770 hivinfekterade terapinaiva vuxna, som huvudsakligen var symtomfria - Centre for

Disease Control and Prevention (CDC) stadie A. De randomiserades till att få antingen 600 mg abakavir en gång dagligen eller 300 mg två gånger dagligen, i kombination med efavirenz och lamivudin som gavs en gång dagligen. Liknande positiva kliniska svar (”point estimate” för behandlingsskillnad -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) sågs i båda behandlingsregimerna. Från dessa resultat kan man dra slutsatsen att vid 95% konfidens är den verkliga skillnaden inte större än 8,4% till fördel för två gånger dagligen doseringen. Denna potentiella skillnad är tillräckligt liten för att kunna dra en generell slutsats av ”non-inferiority” för abakavir en gång dagligen över abakavir två gånger dagligen.

Det var en låg, likartad total incidens av virologisk svikt (virusmängd > 50 kopior/ml) i både behandlingsgruppen med dosering en gång dagligen och den med dosering två gånger dagligen (10% respektive 8%). I den begränsade mängden prov som fanns tillgängliga för genotypisk analys fanns en trend mot ett högre antal NRTI-mutationer vid dosering med abakavir en gång per dag jämfört med dosering två gånger per dag. Någon tydlig slutsats kunde inte dras p g a den begränsade datamängden som kunde erhållas från denna studie. Långtidsdata för abakavir med dosering en gång dagligen (längre än 48 veckor) är för närvarande begränsade.

- *Behandlingserfarna vuxna*

I studie CAL30001 randomiserades 182 behandlingserfarna patienter med virologisk svikt till behandling med antingen den fasta doskombinationen abakavir/lamivudin en gång dagligen eller abakavir 300 mg två gånger dagligen plus lamivudin 300 mg en gång dagligen, båda i kombination med tenofovir och en PI eller en NNRTI under 48 veckor. Resultat visat att gruppen med fast doskombination inte var sämre än (non inferior) gruppen som fick abakavir två gånger per dag, baserat på en liknande nedgång av hiv-1-RNA uppmätt genom medelvärdet av AUC minus baseline (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ kopior/ml respektive -1,83 $\log_{10}$ kopior/ml, 95% CI -0,13, 0,38). Andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (50% mot 47%) och < 400 kopior/ml (54% mot 57%) var också likartad i de båda grupperna. Dessa resultat bör emellertid tolkas med försiktighet, eftersom endast patienter med måttlig behandlingserfarenhet ingick i denna studie och när behandling insattes fanns en obalans i virusmängd mellan de båda armarna.

260 patienter med virologisk suppression på en första linjens terapi bestående av abakavir 300 mg plus lamivudin 150 mg, båda givna två gånger dagligen, i kombination med en PI eller NNRTI, randomiserades i en studie, ESS 30008, till att fortsätta denna regim eller att byta till den fasta kombinationen abakavir/lamivudin plus en PI eller NNRTI under 48 veckor. Resultat visar att gruppen med den fasta kombinationen uppnådde samma virologiska utfall (”non-inferior”) som abakavir plus lamividingruppen, baserat på andelen individer med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (90% respektive 85%, 95% CI -2,7, 13,5).

Ytterligare information:

Effekt och säkerhet av Ziagen givet som en del av olika kombinationsbehandlingar, är fortfarande inte fullständigt utredd (i synnerhet kombinationer med NNRTIs).

Abakavir penetrerar till cerebrospinalvätskan (se avsnitt 5.2) och har visats minska nivåerna av hiv-1-RNA i likvor. Dock noterades inga effekter på neuropsykologiska variabler när det gavs till patienter med AIDS-relaterad demens.

Pediatrisk population

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av hivinfekterade pediatriska patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av hivinfektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades lämpliga 669 patienter till att antingen

fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhölls inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma hiv-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen. (observerad analys).

	Två gånger dagligen N (%)	**En gång dagligen N (%)**
Vecka 0 (Efter ≥36 veckor på behandling)		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8% (95% KI -11,5% till +1,9%), p=0,16	
Vecka 48		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6% (95% KI -8,4% till +5,2%), p=0,65	
Vecka 96		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riskskillnad (en gång dagligen–två gånger dagligen)	-2,3% (95% KI -9,3% till +4,7%), p=0,52	

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämda non-inferiority marginalen på -12%, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1000 kopior/ ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

I en separat studie på barn där öppna NRTI-kombinationer (med eller utan nelfinavir) jämfördes hade en högre andel behandlade med abakavir och lamivudin (71%) eller abakakvir och zidovudin (60%) hiv-1-RNA ≤ 400 kopior/ml efter 48 veckor jämfört med dem behandlade med lamivudin och zidovudin (47%) (P = 0,09, Intention To Treat-analys). Analogt med dessa resultat noterades högre procentsiffror för de barn som behandlades med abakavirinnehållande regimer vad gäller hiv-1-RNA ≤ 50 kopior/ml efter 48 veckor (53%, 42% respektive 28%; P = 0,07).

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader gamla från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma hiv-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Abakavir absorberas snabbt och väl efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intag är ca 83%. Efter oral administrering är den genomsnittliga tiden (t_{max}) till maximala

serumkoncentrationer (C_{max}) av abakavir ca 1,5 timmar för tablettberedningen och ca 1,0 timmar för lösningen.

Några skillnader mellan AUC för tabletterna och lösningen har inte observerats. Vid terapeutisk dosering med dosen 300 mg två gånger dagligen är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för abakavir vid steady-state ca 3,00 mikrogram/ml (30%) respektive 0,01 mikrogram/ml (99%). Medelvärdet (CV) för AUC var över ett dosintervall på 12 timmar 6,02 mikrogram timme/ml (29%) motsvarande ett dagligt AUC på ca 12,0 mikrogram timme/ml. C_{max} värdet för den orala lösningen är något högre än för tabletterna. Efter en tablettdos på 600 mg abakavir var medelvärdet (CV) för C_{max} ca 4,26 mikrogram/ml (28%) och medelvärdet av AUC var 11,95 mikrogram timme/ml (21%).

Föda fördröjer absorptionen och minskar C_{max} men påverkar inte de totala plasmakoncentrationerna (AUC). Ziagen kan därför tas med eller utan föda.

Distribution

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen ca 0,8 liter/kg, vilket talar för att abakavir fritt penetrerar till kroppens vävnader.

Studier på hivinfekterade patienter har visat god penetration av abakavir till CSF, AUC-ratio i likvor/plasma på 30 till 44%. När abakavir ges i dosen 600 mg två gånger dagligen är observerade maximala koncentrationer i likvor 9 gånger högre än abakavirs IC_{50} som är 0,08 mikrog/ml eller 0,26 mikroM.

In vitro-studier avseende bindning till plasmaproteiner pekar på att abakavir endast har en låg till måttlig bindningsgrad (ca 49%) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Detta talar för en låg risk för läkemedelsinteraktioner genom påverkan på plasmaproteinbindning.

Metabolism

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern med cirka 2% av den administrerade dosen utsöndrad renalt i oförändrad form. Huvudsaklig metabolismväg hos människa är via alkoholdehydrogenas och via glukuronidering varvid 5´-karboxylsyra och 5´-glukuronid bildas. Dessa utgör omkring 66% av den administrerade dosen. Metaboliterna utsöndras i urinen.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för abakavir är ca 1,5 timmar. Det sker ingen signifikant ackumulering av abakavir efter upprepade orala doser av 300 mg två gånger dagligen. Eliminationen av abakavir sker via levermetabolism med efterföljande utsöndring av metaboliter i första hand i urinen. I urinen återfinns omkring 83% av administrerad abakavirdos som metaboliter och oförändrat abakavir. Resten av dosen elimineras via feces.

Intracellulär farmakokinetik

I en studie på 20 hivinfekterade patienter som fick 300 mg abakavir två gånger dagligen, med bara en 300 mg dos tagen före provtagningsperioden på 24-timmar, var det geometriska terminala medelvärdet för halveringstiden av intracellulärt carbovir-TP vid steady-state 20,6 timmar, jämfört med 2,6 timmar som var det uppmätta geometriska medelvärdet för halveringstiden av abakavir i plasma i denna studie. I en cross-over studie med 27 hivinfekterade patienter var exponeringen för intracellulärt carbovir-TP högre för abakavir 600 mg en gång dagligen ($AUC_{24,ss}$ +32%, $C_{max24,ss}$ +99% och C_{trough} +18%) jämfört med 300 mg två gånger dagligen. Sammantaget stöder dessa data användning av abakavir 600 mg en gång dagligen för behandling av hivinfekterade patienter. Dessutom har effekten och säkerheten av abakavir doserat en gång dagligen visats i en pivotal klinisk studie (CNA30021 – Se avsnitt 5.1 Klinisk erfarenhet).

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion:
Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Abakavirs farmakokinetik har studerats hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 5-6) vilka erhöll 600 mg abakavir som en singeldos, median (intervall) AUC-värdet var 24,1 (10,4 till 54,8) µg·h/ml. Resultaten visade att abakavirs genomsnittliga AUC (90 % CI) ökar 1,89 gånger (1,32; 2,70) och att halveringstiden för abakavir ökar i genomsnitt 1,58 gånger (1,22; 2,04). På grund av väsentligt varierande abakavirexponeringar var det inte möjligt att fastställa någon definitiv rekommendation för hur stor dosreduktion som behövs hos patienter med mild nedsättning av leverfunktionen.
Abakavir rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion:
Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Cirka 2% av given dos abakavir utsöndras oförändrad i urinen. Abakavirs farmakokinetik hos patienter med njursjukdom i slutstadiet är likartad den hos patienter med normal njurfunktion. Därför behövs inte någon dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av den begränsade erfarenheten bör Ziagen undvikas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population
Enligt studier utförda på barn absorberas abakavir snabbt och väl efter intag av oral lösning och tablettformuleringar. Exponeringen av abakavir i plasma har visat sig vara densamma för båda formuleringarna när de administreras med samma dosering. Barn som får abakavir oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår liknande exponering av abakavir i plasma som hos vuxna. Barn som får abakavir orala tabletter enligt rekommenderad doseringsregim uppnår högre exponering av abakavir i plasma än barn som får oral lösning eftersom högre doser i mg/kg administreras med tabletten.

För närvarande saknas tillräckligt med säkerhetsdata för att kunna rekommendera Ziagen till barn yngre än tre månader. De begränsade data som föreligger pekar på att dosen 2 mg/kg oral lösning till barn yngre än 30 dagar ger upphov till liknande eller högre AUC jämfört med dosen 8 mg/kg oral lösning till äldre barn.

Farmakokinetisk data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn yngre än 12 år gamla. Data visas i tabellen nedan:

Sammanfattning av abakavir AUC (0-24) (mikrog.h/ml) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier

Studie	**Åldersgrupp**	**Abakavir 16 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)**	**Abakavir 8 mg/kg Dosering två gånger dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)**	**Jämförelse mellan dosering en och två gånger dagligen GLS mean ratio (90% Kl)**
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 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 till 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 till 36 månader (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95% KI) för lamivudin i plasma 15,9 (8,86, 28,5) µg.h/ml vid dosering en gång dagligen och 12,7 (6,52, 24,6) µg.h/ml vid dosering två gånger dagligen.

Äldre
Abakavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Abakavir var inte mutagent i bakterietester men visade aktivitet *in vitro* i kromosomaberrationstest utfört på humana lymfocyter, muslymfomtest och *in vivo* i mikrokärntest. Detta överensstämmer med kända effekter av andra nukleosidanaloger. Dessa resultat indikerar att abakavir vid höga koncentrationer, såväl *in vitro* som *in vivo*, medför liten risk för kromosomskador.

Karcinogenicitetsstudier med oralt administrerat abakavir till mus och råtta visade en ökning av incidensen maligna och icke-maligna tumörer. Maligna tumörer inträffade i preputialkörteln hos handjur och i klitoralkörteln hos hondjur av båda djurslagen och hos hanråttor i tyreoidea samt hos honråttor i levern, urinblåsan, lymfkörtlarna och i underhuden.

Majoriteten av dessa tumörer inträffade vid den högsta abakavirdosen på 330 mg/kg/dag hos mus och 600 mg/kg/dag hos råtta med undantag av tumörerna i preputialkörteln som uppkom hos möss vid dosen 110 mg/kg. Den systemiska exponeringen vid de högsta dosnivåer då ingen effekt konstaterats hos möss och råttor motsvarade 3 respektive 7 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad dosering. Så länge som abakavirs karcinogena potential hos människa är okänd, talar dessa data för att läkemedlets potentiella kliniska fördelar överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

I prekliniska toxikologiska studier visades behandling med abakavir öka levervikterna hos råtta och apa. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Från kliniska studier finns inga fynd som visar att abakavir är levertoxiskt. Dessutom har hos människa inte observerats autoinduktion av abakavirs metabolism eller induktion av andra läkemedels metabolism i levern.

Lätt myokardiell degeneration i hjärtat hos mus och råtta observerades efter administrering av abakavir under två år. De systemiska exponeringarna motsvarade 7 till 24 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte kunnat avgöras.

I reproduktionstoxikologiska studier har hos råtta noterats embryonal och fetal toxicitet men inte hos kanin. Dessa fynd omfattade minskad kroppsvikt och ödem hos fostren, en ökning av antalet skelettförändringar/missbildningar samt ett ökat antal tidiga intrauterina dödsfall och antalet dödfödda djur. På grund av denna embryonala/fetala toxicitet kan inga slutsatser dras avseende abakavirs teratogena potential.

En fertilitetsstudie på råtta har visat att abakavir inte har någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol 70% (E420)
Sackarinnatrium
Natriumcitrat
Citronsyra vattenfri
Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)
Propylenglykol (E1520)
Maltodextrin
Mjölksyra
Glyceroltriacetat
Naturliga och syntetiska smakämnen (jordgubbe/banan)
Renat vatten
Natriumhydroxid och/eller saltsyra för pH-justering.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad flaska är hållbar i två månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 ºC.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ziagen oral lösning tillhandahålls i barnsäkert förslutna polyeten (HDPE) flaskor som innehåller 240 ml oral lösning.
Förpackningen innehåller även en adapter till sprutan i polyeten och en 10 ml doseringsspruta för oral användning som består av en sprutcylinder av polypropen (med ml gradering) och en kolvstång av polyeten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

En plastadapter och en doseringsspruta för oral administrering tillhandahålls för att underlätta en korrekt uppmätning av den förskrivna dosen oral lösning. Adaptern sätts i flaskhalsen och sprutan sticks i. Flaskan vänds upp och ned och korrekt volym dras ur.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/112/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 8 juli 1999

Datum för senast förnyat godkännande: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Filmdragerade tabletter:

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

eller

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

Oral lösning:

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

eller

Glaxo Operations UK Ltd,
(trading as GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL 12 8DT
Storbritannien

I den tryckta bipacksedeln för läkemedlet ska namn och adress till ansvarig tillverkare som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskhanteringsåtgärder**

EU-riskhanteringsplanen för produkter (Ziagen, Kivexa och Trizivir) som innehåller abakavir (ABC) inkluderar följande riskminimeringsplan i relation till överkänslighet mot abakavir (HSR), vilket är en viktig identifierad risk:

Säkerhetsangelägenhet	**ABC-överkänslighet (inkluderar risk för reducerad klinisk vigilans för ABC HSR efter HLA-B*5701 screening).**
Rutinmässiga riskminimeringsaktiviteter	EU-produktresumén ger detaljerad information och råd angående ABC HSR.
Ytterligare riskminimeringsaktiviteter	**Mål och motiv:** Ökad förståelse och medvetenhet om ABC HSR.
	Föreslagen åtgärd: Tillhandahållande av uppdaterat utbildningsmaterial för hälso- sjukvårdspersonal om ABC HSR i de länder där MAH har marknadsföringstillstånd för ABC.
	Kriterier som ska användas för att försäkra framgång med föreslagen riskminimeringsaktivitet: Implementering av utbildningsprogram kommer att övervakas av MAH via auditering.
	Föreslagen period för översyn: Materialet kommer att granskas årligen.

Utbildningsprogrammet för ABC HSR har funnits på plats sedan första godkännandet av ABC som enkomponentsberedningen ZIAGEN (USA december 1998, EU juli 1999).

Viktiga grunder är inkluderade i utbildningsmaterialet för att öka förståelsen och medvetenheten om ABC HSR och för att utveckla informationen som redan är inkluderad i den nuvarande godkända EU-SPCn:

1. **Viktiga symtom förknippade med ABC HSR** är feber (~80 %), utslag (~70 %), gastrointestinala besvär (> 50 %) såsom illamående, buksmärta, kräkningar och diarré, allmän

sjukdomskänsla, trötthet och huvudvärk (~50 %) och andra symtom (~30 %) såsom andnings-, slemhinne- och muskelskeletala symtom.

Baserat på ovanstående information rekommenderas patienter att omedelbart kontakta läkare för att avgöra om de ska sluta ta abakavir om:

- Hudutslag uppkommit; ELLER
- ett eller flera symtom har utvecklats från åtminstone två av följande grupper
  - Feber
  - Andfåddhet, halsont eller hosta
  - Illamående eller kräkningar eller diarré eller buksmärta
  - Extrem trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla

2. Riskfaktorer för ABC HSR

HLA-B*5701 är den enda identifierade farmakogenetiska markören som konsekvent associeras med klinisk diagnos av en ABC HSR-reaktion. Emellertid behöver vissa patienter, med misstänkt ABC överkänslighetsreaktion, inte ha HLA-B*5701-allelen.

3. Rekommendationer för HLA-B*5701 screening

Före initiering av behandling med abakavir ska läkare screena för HLA-B*5701(där validerade screeningmetoder finns tillgängliga) . Klinisk diagnos av misstänkt överkänslighet mot ABC utgör basen för kliniska beslut. HLA-B*5701-screening av risk för ABC-överkänslighet ska aldrig vara en ersättning för lämplig klinisk övervakning och patienthantering hos individer som erhåller ABC. Om ABC överkänslighet inte kan uteslutas på kliniska grunder, bör ABC avslutas permanent och ska inte återstartas, oavsett resultaten från HLA-B*5701 –screeningen. Screening rekommenderas även före återinsättning av abakavir hos patienter med okänd HLA-B*5701 status vilka tidigare har tolererat abakavir.

4. Information om HLA-B*5701-testning

Engångstestet för HLA-B*5701 identifierar personer med hög risk för denna allvarliga allergiska reaktion. Gyllene standard för HLA-B*5701-screening är sekvensbaserad genotypbestämning och polymeraskedjereaktionsekvensering av specifika oligonukleotidfragment. Blod- eller salivprov testas för gensekvenskodning för HLA-B*5701-allelen. Resultat från PREDICT- 1 och SHARP-studierna visar att närvaro av HLA-B*5701-allelen är associerat med ökad risk för överkänslighet mot ABC, oavsett av ras. Screening av HLA-B*5701 före behandling med ABC kan identifiera personer med ökad risk för HSR. Att inte behandla personer, med HLA-B*5701-allelen, med ABC visade signifikant minskning av incidensen för kliniskt diagnosticerade fall av överkänslighet. Data från dessa studier stödjer inte användningen av ”skin patch”-testning som rutin i klinisk praxis. Endast patienter som saknar HLA-B*5701-allelen ska påbörja behandling med ABC.

5. Hantering av ABC HSR reaktion

Symtom kan uppkomma närsomhelst under behandling med ABC, men uppkommer vanligtvis under de första 6 veckorna av behandling. Symtomen är initialt milda och utvecklas under några dagar och blir allvarligare med fortsatt ABC-behandling. Symtomen förbättras vid upphörande av ABC. Återinsättning kan resultera i en snabbare och allvarligare reaktion, vilken kan bli dödlig, därför är återinsättning kontraindicerat.

6. Fallstudier av överkänslighet

Utbildningsmaterialet innehåller 3 fallstudier som demonstrerar olika kliniska scenarion och hur de hanteras.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG - TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziagen 300 mg filmdragerade tabletter
abakavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 300 mg abakavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

60 filmdragerade tabletter med brytskåra

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Riv loss det bifogade varningskortet som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING! Om du noterar något symtom som kan vara tecken på en överkänslighetsreaktion, kontakta OMEDELBART din läkare.

“**Drag här**”

ZIAGEN TABLETTER – Varningskort

Sida 1

VIKTIGT - VARNINGSKORT
ZIAGEN (abakavir) tabletter
BÄR ALLTID MED DIG DETTA KORT

Eftersom Ziagen innehåller abakavir kan några patienter som tar Ziagen utveckla en överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion) som **kan vara livshotande** om behandlingen med Ziagen fortsätter. **KONTAKTA OMEDELBART DIN LÄKARE för råd om du ska avbryta Ziagen-medicineringen om:**

1. **du får hudutslag ELLER**
2. **du får ett eller flera symtom från åtminstone TVÅ av följande grupper**

- feber
- andnöd, ont i halsen eller hosta
- illamående eller kräkningar eller diarré eller buksmärtor
- svår trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla.

Om du har avbrutit behandlingen med Ziagen på grund av denna överkänslighetsreaktion, **FÅR DU ALDRIG MER TA** Ziagen eller annan medicin som innehåller abakavir (t ex Kivexa, Trizivir eller Triumeq) eftersom du då **inom några få timmar** kan få livshotande blodtryckssänkning eller avlida. **(se även baksidan)**

Sida 2

Du bör omedelbart kontakta din läkare om du tror att du har en överkänslighetsreaktion mot Ziagen. Anteckna din läkares namn och telefonnummer här nedan:

Läkarens namn:…… Tel:……

Om din läkare inte är anträffbar måste du snarast söka råd av annan läkare (t ex vid akutmottagningen på närmaste sjukhus).

För allmänna frågor om Ziagen, kontakta GlaxoSmithKline……tel……..(lokalt företagsnamn och telefonnummer kommer att skrivas in här).

8. UTGÅNGSDATUM

EXP (MM/ÅÅÅÅ)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/112/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ziagen 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziagen 300 mg tabletter

abakavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare UK Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP (MM/ÅÅÅÅ)

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG OCH FLASKETIKETT- ORAL LÖSNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziagen 20 mg/ml oral lösning

abakavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral lösning innehåller 20 mg abakavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller bland annat: sorbitol (340 mg/ml, E420), metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216). Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

240 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLLFÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Riv loss det bifogade varningskortet som innehåller viktig säkerhetsinformation.

VARNING! Om du noterar något symtom som kan vara tecken på en överkänslighetsreaktion, kontakta OMEDELBART din läkare.

“**Drag här**”

ZIAGEN oral lösning – Varningskort

Sida 1

VIKTIGT - VARNINGSKORT
ZIAGEN (abakavir) oral lösning
BÄR ALLTID MED DIG DETTA KORT

Eftersom Ziagen innehåller abakavir kan några patienter som tar Ziagen utveckla en överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion) som **kan vara livshotande** om behandlingen med Ziagen fortsätter. **KONTAKTA OMEDELBART DIN LÄKARE för råd om du ska avbryta Ziagen-medicineringen om:**

1. **du får hudutslag ELLER**
2. **du får ett eller flera symtom från åtminstone TVÅ av följande grupper**

- feber
- andnöd, ont i halsen eller hosta
- illamående eller kräkningar eller diarré eller buksmärtor
- svår trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla

Om du har avbrutit behandlingen med Ziagen på grund av denna överkänslighetsreaktion, **FÅR DU ALDRIG MER TA** Ziagen eller annan medicin som innehåller abakavir (t.ex. Kivexa, Trizivir eller Triumeq) eftersom du då **inom några få timmar** kan få livshotande blodtryckssänkning eller avlida. **(se även baksidan)**

Sida 2

Du bör omedelbart kontakta din läkare om du tror att du har en överkänslighetsreaktion mot Ziagen. Anteckna din läkares namn och telefonnummer här nedan:

Läkarens namn:…… Tel:……

Om din läkare inte är anträffbar måste du snarast söka råd av annan läkare (t.ex. vid akutmottagningen på närmaste sjukhus).

För allmänna frågor om Ziagen, kontakta ……tel…….
.(lokalt företagsnamn och telefonnummer kommer att skrivas in här).

8. UTGÅNGSDATUM

EXP (MM/ÅÅÅÅ)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Öppnad flaska hållbar två månader.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/112/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ziagen 20 mg/ml

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ziagen 300 mg filmdragerade tabletter
abakavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.

  Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

VIKTIG INFORMATION – Överkänslighetsreaktioner

Ziagen innehåller abakavir (som också är en aktiv substans i läkemedel såsom **Kivexa, Triumeq** och **Trizivir**). En del patienter som tar abakavir kan utveckla en **överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion) som kan vara livshotande om de fortsätter att ta abakavirinnehållande läkemedel.
Du måste noga läsa den information som står under rubriken ”Överkänslighetsreaktioner” i textrutan under avsnitt 4.

I Ziagen-förpackningen medföljer ett **varningskort** som ska påminna dig och medicinsk personal om överkänslighetsreaktionen mot abakavir. **Avlägsna kortet från förpackningen och bär det alltid med dig.**

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Ziagen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ziagen
3. Hur du tar Ziagen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ziagen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ziagen är och vad det används för

Ziagen används för att behandla hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus).

Ziagen innehåller den aktiva substansen abakavir. Abakavir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI).*

Ziagen botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet virus i kroppen och håller det på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en typ av vit blodkropp som är viktig för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Ziagen på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken behandlingseffekt du får.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ziagen

Ta inte Ziagen:

- om du är **allergisk** *(överkänslig)* mot abakavir (eller mot andra läkemedel som innehåller abakavir, t ex **Trizivir, Triumeq** eller **Kivexa**) eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (*se avsnitt 6)*.

  Var noga med att läsa hela informationen om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4. Kontrollera med din läkare om du tror att detta gäller dig.

Var särskilt försiktig med Ziagen

En del patienter som tar Ziagen mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:

- om du har **måttlig eller svår leversjukdom**
- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna)
- om du har en **allvarlig njursjukdom**

  Tala med din läkare om något av detta gäller dig. Du kan behöva extra kontroller, inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information**.

<u>Överkänslighetsreaktioner mot abakavir</u>

Även patienter som inte har HLA-B*5701-genen kan utveckla **en överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion).

Var noga med att läsa hela informationen om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Risk för hjärtinfarkt

Det kan inte uteslutas att abakavir kan öka risken för hjärtinfarkt.

Tala om för din läkare om du har hjärtproblem, om du röker eller om du har andra sjukdomar som kan öka risken för hjärtsjukdomar såsom högt blodtryck eller diabetes. Sluta inte ta Ziagen såvida inte din läkare råder dig till att göra det.

Var uppmärksam på viktiga symtom

En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Ziagen.

Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Skydda andra människor

Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Andra läkemedel och Ziagen

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Ziagen.

Vissa läkemedel påverkar eller påverkas av Ziagen

Dessa inkluderar:

- **fenytoin**, för behandling av **epilepsi**

  Tala om för din läkare om du tar fenytoin. Det kan hända att din läkare behöver kontrollera dig

medan du tar Ziagen.

- **metadon**, används som ett **heroinsubstitut**. Abakavir ökar hastigheten med vilken metadon försvinner från kroppen. Om du tar metadon kommer du att kontrolleras med avseende på utsättningssymtom. Din metadondos kan behöva ändras.
  Tala om för din läkare om du tar metadon.

- **ribavirin**, för behandling av **hepatit C**. Abakavir kan göra kombinationen ribavirin och pegylerat interferon mindre effektiv på att minska nivåerna av hepatit-C-virus i kroppen.
  Tala om för din läkare om du tar ribavirin.

Graviditet
Ziagen rekommenderas inte för användning under graviditet. Ziagen och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet.
Om du har tagit Ziagen under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amning
Kvinnor som är hivpositiva får inte amma eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken. En liten mängd av innehållsämnena i Ziagen kan också gå över i bröstmjölken.
Om du ammar eller funderar på att amma:
Tala med din läkare omgående.

Körförmåga och användning av maskiner
Kör inte bil och hantera inte maskiner om du inte mår bra.

3. Hur du tar Ziagen

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj tabletterna med lite vatten. Ziagen kan tas med eller utan mat.

Om du inte kan svälja tabletten/tabletterna hela, kan du krossa dem och blanda dem i en liten mängd mat eller dryck och ta hela dosen omedelbart.

Håll regelbunden kontakt med din läkare
Ziagen hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.
Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Ziagen utan läkarens inrådan.

Hur mycket du ska ta
Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg
Den vanliga dosen av Ziagen är 600 mg per dag. Dosen kan tas antingen som en tablett à 300 mg två gånger dagligen eller som två tabletter à 300 mg en gång dagligen.

Barn från ett års ålder som väger mindre än 25 kg
Den dos som ges baseras på barnets kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är:

- **Barn som väger minst 20 kg och mindre än 25 kg:** Vanlig dos av Ziagen är 450 mg dagligen. Denna kan ges som 150 mg (en halv tablett) på morgonen och 300 mg (en hel tablett) på kvällen, eller som 450 mg (en och en halv tablett) en gång dagligen, enligt läkarens ordination.

- **Barn som väger minst 14 kg och mindre än 20 kg**: Vanlig dos av Ziagen är 300 mg dagligen. Denna kan ges som 150 mg (en halv tablett) två gånger dagligen, eller som 300 mg (en hel tablett) en gång dagligen, enligt läkarens ordination.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

En oral lösning (20 mg abakavir/ml) finns också tillgänglig för behandling av barn äldre än tre månader som väger mindre än 14 kg eller för patienter som kräver en lägre dos än normalt eller som inte kan ta tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Ziagen
Om du av misstag tagit för mycket Ziagen, tala med din läkare eller apotekspersonal, eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Ziagen
Om du har glömt att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan med behandlingen som tidigare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Det är viktigt att du tar Ziagen regelbundet, eftersom ett oregelbundet intag kan öka risken för överkänslighetsreaktioner.

Om du har slutat ta Ziagen
Om du av någon anledning har slutat ta Ziagen – särskilt då du tror att du kan ha fått biverkningar eller på grund av annan sjukdom:
Tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet igen. Din läkare kommer att undersöka om dina symtom var relaterade till en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det finns ett samband, **kommer du att bli ombedd att aldrig mer ta Ziagen eller andra läkemedel som innehåller abakavir** (**t ex Triumeq, Trizivir eller Kivexa**). Det är viktigt att du följer detta råd.

Om din läkare råder dig till att börja ta Ziagen igen kan du bli tillfrågad att ta första doserna på en plats där du har tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Ziagen eller av andra läkemedel som tas samtidigt. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du talar med din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd**.

Även patienter som inte har HLA-B*5701-genen kan utveckla **en överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion), beskriven i denna bipacksedel under rubriken ”Överkänslighetsreaktioner”.
Det är mycket viktigt att du läser och förstår informationen om denna allvarliga reaktion.

Liksom biverkningarna som nämns nedan för Ziagen kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.

Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”.

Överkänslighetsreaktioner

Ziagen innehåller **abakavir** (som också är en aktiv substans i **Trizivir, Triumeq** och **Kivexa**). Abakavir kan framkalla en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Dessa överkänslighetsreaktioner har setts oftare hos människor som tar läkemedel som innehåller abakavir.

Vem kan få dessa reaktioner?
Alla som tar Ziagen kan utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir, som kan vara livshotande om de fortsätter att ta Ziagen.

Du är mer benägen att utveckla en sådan reaktion om du har en gen som kallas **HLA-B*5701** (men du kan få en reaktion även om du inte har denna gen). Du bör ha blivit testad för denna gen innan Ziagen ordinerats till dig. **Om du vet att du bär på denna gen, tala med din läkare innan du tar Ziagen.**

Omkring 3-4 av varje 100-tal patienter som i en klinisk studie behandlades med abakavir och som inte bar på HLA-B*5701-genen utvecklade en överkänslighetsreaktion.

Vilka är symtomen?
De vanligaste symtomen är:
- **feber** (hög temperatur) och **hudutslag.**

Andra vanliga symtom är:
- illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, uttalad trötthet.

Andra symtom är:
Led- eller muskelsmärta, svullen hals, andfåddhet, halsont, hosta, tillfällig huvudvärk, ögoninflammation (konjunktivit), munsår, lågt blodtryck, stickningar eller domningar i händer eller fötter.

När uppträder dessa symtom?
Överkänslighetsreaktioner kan uppkomma när som helst under behandlingen med Ziagen men mer sannolikt under de första sex behandlingsveckorna.

Om du vårdar ett barn som behandlas med Ziagen är det viktigt att du förstår informationen om denna överkänslighetsreaktion. Om ditt barn får sådana symtom som beskrivs nedan är det mycket viktigt att du följer de instruktioner som ges.

Kontakta din läkare omedelbart:
1 om du får hudutslag, ELLER
2 om du får symtom från minst 2 av följande grupper:
- feber
- andnöd, ont i halsen eller hosta
- illamående eller kräkningar, diarré eller buksmärta
- uttalad trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla.

Din läkare kan råda dig att sluta ta Ziagen.

Om du har slutat ta Ziagen

Om du har slutat med Ziagen på grund av en överkänslighetsreaktion, **får du ALDRIG MER ta Ziagen eller något annat läkemedel som innehåller abakavir (t ex Trizivir, Triumeq eller Kivexa)**. Om du gör det kan du inom några timmar få ett farligt blodtrycksfall, vilket kan resultera i dödsfall.

Om du av någon anledning har slutat ta Ziagen – särskilt då du tror att du kan ha fått biverkningar eller

på grund av annan sjukdom:

Tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet igen. Din läkare kommer att undersöka om dina symtom var relaterade till en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det finns ett samband, **kommer du att bli ombedd att aldrig mer ta Ziagen eller andra läkemedel som innehåller abakavir (t ex Trizivir, Triumeq eller Kivexa).** Det är viktigt att du följer detta råd.

Enstaka gånger har överkänslighetsreaktioner utvecklats hos patienter som börjar ta abakavir igen och som bara hade ett av de angivna symtomen på varningskortet innan de slutade ta läkemedlet.

I mycket sällsynta fall har överkänslighetsreaktioner utvecklats hos patienter som börjar ta abakavir igen men som inte hade några symtom innan de slutade ta läkemedlet.

Om din läkare råder dig till att börja ta Ziagen igen kan du bli tillfrågad att ta första doserna på en plats där du har tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.

Om du är överkänslig mot Ziagen, återlämna alla oanvända Ziagen-tabletter för destruktion. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal.

Förpackningen med Ziagen innehåller ett **varningskort** för att påminna dig och sjukvårdspersonalen om överkänslighetsreaktioner**. Riv loss detta kort och bär det alltid med dig**.

Vanliga biverkningar
Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:
- överkänslighetsreaktion
- kräkningar
- huvudvärk
- illamående
- diarré
- aptitlöshet
- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- hudutslag.

Sällsynta biverkningar
Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:
- inflammation i bukspottkörteln *(pankreatit)*.

Mycket sällsynta biverkningar
Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:
- hudutslag, som kan bli blåsor och ser ut som små måltavlor (mörk fläck i mitten som omringas av ett ljusare fält och en mörk ring längs kanten) *(erythema multiforme)*
- utspridda hudutslag med blåsor och avflagnande hud, förekommer speciellt kring munnen, näsan, ögonen och könsorganen *(Stevens-Johnsons syndrom)*, och en allvarligare form som orsakar hudavflagning på mer än 30 % av kroppsytan *(toxisk epidermal nekrolys)*
- laktacidos (överskott av mjölksyra i blodet)

Om du märker något av dessa symtom, kontakta en läkare omedelbart.

Om du får biverkningar

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om några av dessa biverkningar blir svåra eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

Kombinationsbehandling med Ziagen kan göra att andra tillstånd utvecklas under hivbehandlingen.

Symtom på infektion och inflammation

Gamla infektioner kan blossa upp
Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner. Symtomen inkluderar vanligtvis **feber** samt något av följande:

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

I sällsynta fall, då immunsystemet blir starkare, kan det också angripa frisk kroppsvävnad (autoimmuna sjukdomar). Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du börjat ta läkemedel mot din hiv-infektion. Symtomen kan omfatta:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) eller darrningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Ziagen:
Tala med din läkare omgående. Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

Du kan få problem med skelettet
Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Kännetecken på osteonekros innefattar:

- stelhet i lederna
- värk och smärtor (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- rörelsesvårighet.

Om du märker något av dessa symtom:
Berätta för din läkare.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ziagen ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad

Förvaras vid högst 30 ºC.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen i varje Ziagen filmdragerad tablett med brytskåra är 300 mg abakavir (som sulfat).

Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat och kolloidal vattenfri kiseldioxid. Filmdrageringen som omger tabletten innehåller triacetin, hypromellos, titandioxid, polysorbat 80 och gul järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ziagen filmdragerade tabletter är graverade med ”GX 623” på båda sidorna. De skårade tabletterna är gula och kapselformade och tillhandahålls i blisterförpackningar med 60 tabletter.

Tillverkare

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

eller

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

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

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

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

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.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

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

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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
recepcia.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

United Kingdom
ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu/.

Bipacksedel: Information till användaren

Ziagen 20 mg/ml oral lösning
abakavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

VIKTIG INFORMATION – Överkänslighetsreaktioner

Ziagen innehåller abakavir (som också är en aktiv substans i läkemedel såsom **Kivexa, Triumeq** och **Trizivir**). En del patienter som tar abakavir kan utveckla en **överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion) som kan vara livshotande om de fortsätter att ta abakavirinnehållande läkemedel.
Du måste noga läsa den information som står under rubriken ”Överkänslighetsreaktioner” i textrutan under avsnitt 4.

I Ziagen-förpackningen medföljer ett **varningskort** som ska påminna dig och medicinsk personal om överkänslighetsreaktionen mot abakavir. **Avlägsna kortet från förpackningen och bär det alltid med dig**.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Ziagen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ziagen
3. Hur du tar Ziagen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ziagen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ziagen är och vad det används för

Ziagen används för att behandla hivinfektion (infektion med humant immunbristvirus).

Ziagen innehåller den aktiva substansen abakavir. Abakavir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI)*.

Ziagen botar inte hivinfektionen helt. Det reducerar antalet virus i kroppen och håller det på en låg nivå. Det ökar också antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en typ av vita blodkroppar som är viktig för kroppen för att bekämpa infektioner.

Alla patienter svarar inte på behandlingen med Ziagen på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken behandlingseffekt du får.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ziagen

Ta inte Ziagen:

- om du är **allergisk** mot abakavir (eller mot andra läkemedel som innehåller abakavir, t ex **Triumeq, Trizivir** eller **Kivexa**) eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (*se avsnitt 6)*.
  Var noga med att läsa hela informationen om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4.
  Kontrollera med din läkare om du tror att detta gäller dig.

Var särskilt försiktig med Ziagen
En del patienter som tar Ziagen mot hiv löper större risk för allvarliga biverkningar. Du behöver vara uppmärksam på de extra riskerna:

- om du har måttlig eller **svår leversjukdom**
- om du tidigare har haft någon **leversjukdom**, inkluderande hepatit B eller hepatit C.
- om du är kraftigt **överviktig** (speciellt om du är kvinna).
- om du har en **allvarlig njursjukdom**.
  Tala med din läkare om något av detta gäller dig. Du kan behöva extra kontroller, inkluderande blodprover, under tiden du medicinerar. **Se avsnitt 4 för mer information**.

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir
Även patienter som inte har HLA-B*5701-genen kan utveckla en **överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion).

Var noga med att läsa hela informationen om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Risk för hjärtinfarkt
Det kan inte uteslutas att abakavir kan öka risken för hjärtinfarkt.
Tala om för din läkare om du har hjärtproblem, om du röker eller om du har andra sjukdomar som kan öka risken för hjärtsjukdomar såsom högt blodtryck eller diabetes. Sluta inte ta Ziagen såvida inte din läkare råder dig till att göra det.

Var uppmärksam på viktiga symtom
En del patienter som använder läkemedel mot hivinfektion utvecklar andra tillstånd som kan vara allvarliga. Du behöver känna till viktiga kännetecken och symtom att lägga märke till under tiden du tar Ziagen.
Läs informationen ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Skydda andra människor
Hivinfektion sprids genom sexuella kontakter med någon som har infektionen eller genom infekterat blod (t ex genom att dela injektionsnålar). Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Andra läkemedel och Ziagen
Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, växtbaserade läkemedel, naturläkemedel eller andra naturprodukter. Kom ihåg att tala om för din läkare eller apotekspersonal om du börjar ta ett nytt läkemedel under tiden du tar Ziagen.

Vissa läkemedel påverkar eller påverkas av Ziagen
Dessa inkluderar:

- **fenytoin**, för behandling av **epilepsi**
  Tala om för din läkare om du tar fenytoin. Det kan hända att din läkare behöver kontrollera dig medan du tar Ziagen.

- **metadon**, används som ett **heroinsubstitut**. Abakavir ökar hastigheten med vilken metadon försvinner från kroppen. Om du tar metadon kommer du att kontrolleras med avseende på utsättningssymtom. Din metadondos kan behöva ändras.
  Tala om för din läkare om du tar metadon.

- **ribavirin**, för behandling av **hepatit C**. Abakavir kan göra kombinationen ribavirin och pegylerat interferon mindre effektiv på att minska nivåerna av hepatit-C-virus i kroppen.
  Tala om för din läkare om du tar ribavirin.

Graviditet
Ziagen rekommenderas inte för användning under graviditet. Ziagen och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos det ofödda barnet.
Om du har tagit Ziagen under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amning
Kvinnor som är hivpositiva får inte amma eftersom hivinfektionen kan överföras till barnet via bröstmjölken. En liten mängd av innehållsämnena i Ziagen kan också gå över i bröstmjölken.
Om du ammar eller funderar på att amma:
Tala med din läkare omgående.

Körförmåga och användning av maskiner
Kör inte bil och hantera inte maskiner om du inte mår bra.

Viktig information om några innehållsämnen i Ziagen oral lösning
Detta läkemedel innehåller sötningsmedlet sorbitol (ca 5 g per 15 ml lösning) som kan ha en milt laxerande effekt. Mediciner som innehåller sorbitol ska inte tas av personer som har ärftlig fruktosintolerans. Kalorivärdet för sorbitol är 2,6 kcal/g.

Ziagen oral lösning innehåller även konserveringsmedel (parahydroxibensoater) som kan ge en allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

3. Hur du tar Ziagen

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ziagen kan tas med eller utan mat.

Håll regelbunden kontakt med din läkare
Ziagen hjälper dig hålla din sjukdom under kontroll. Du måste ta det varje dag för att förhindra att sjukdomen förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner eller sjukdomar som förknippas med hivinfektion.
Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Ziagen utan läkarens inrådan.

Hur mycket du ska ta
Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg
Den vanliga dosen av Ziagen är 600 mg (30 ml) per dag. Dosen kan tas antingen som 300 mg (15 ml) två gånger dagligen eller som 600 mg (30 ml) en gång dagligen.

Barn från 3 månaders ålder som väger mindre än 25 kg
Den dos som ges baseras på barnets kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är 8 mg/kg två gånger dagligen eller 16 mg/kg en gång dagligen, upp till en maximal totaldos på 600 mg per dag.

Hur dosen ska mätas upp och hur läkemedlet ska tas
Använd doseringssprutan i förpackningen för att mäta upp den korrekta dosen. När sprutan är full innehåller den 10 ml av lösningen.

1. **Skruva av flaskans plastlock** och spara det.
2. Håll flaskan i ett stadigt grepp och **tryck ned plastadaptern ordentligt i flaskhalsen**.
3. **Sätt in doseringssprutan** ordentligt i adaptern.
4. Vänd flaskan upp och ned.
5. **Drag ut kolvstången** och mät upp den första delen av ordinerad dos.
6. Vänd flaskan rätt och **tag loss sprutan** ur adaptern.
7. **För in doseringssprutan i munnen** och rikta den mot insidan av kinden. **Tryck långsamt ut dosen och tillåt tid att svälja.** En för kraftig stråle mot svalget kan medföra kvävningsrisk.
8. **Upprepa steg 3 till 7** på samma sätt tills du har tagit hela dosen. *Om din dos är t ex 30 ml, behöver du ta tre fulla sprutor med läkemedlet.*
9. **Ta bort doseringssprutan från flaskan** och **skölj** den noga i rent vatten. Låt den torka helt innan du använder den igen.
10. **Skruva fast locket på flaskan ordentligt**, låt adaptern sitta kvar.

Om du har tagit för stor mängd av Ziagen
Om du av misstag tagit för mycket Ziagen, tala med din läkare eller apotekspersonal, eller kontakta akutmottagningen på närmaste sjukhus för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Ziagen
Om du har glömt att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan med behandlingen som tidigare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Det är viktigt att du tar Ziagen regelbundet, eftersom ett oregelbundet intag kan öka risken för överkänslighetsreaktioner.

Om du har slutat ta Ziagen
Om du av någon anledning har slutat ta Ziagen – särskilt då du tror att du kan ha fått biverkningar eller på grund av annan sjukdom:

Tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet igen. Din läkare kommer att undersöka om dina symtom var relaterade till en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det finns ett samband, **kommer du att bli ombedd att aldrig mer ta Ziagen eller andra läkemedel som innehåller abakavir (t ex Triumeq, Trizivir eller Kivexa)**. Det är viktigt att du följer detta råd.

Om din läkare råder dig till att börja ta Ziagen igen kan du bli tillfrågad att ta första doserna på en plats där du har tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vid behandling av en hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar orsakade av Ziagen eller av andra läkemedel som tas samtidigt. **Av denna anledning är det mycket viktigt att du talar med din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

Även patienter som inte har HLA-B*5701-genen kan utveckla **en överkänslighetsreaktion** (en allvarlig allergisk reaktion), beskriven i denna bipacksedel under rubriken ”Överkänslighetsreaktioner”.

Det är mycket viktigt att du läser och förstår informationen om denna allvarliga reaktion.

Liksom biverkningarna som nämns nedan för Ziagen kan andra tillstånd utvecklas under kombinationsbehandling mot hiv.
Det är viktigt att läsa informationen senare i detta avsnitt under ”Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv”.

Överkänslighetsreaktioner

Ziagen innehåller **abakavir** (som också är en aktiv substans i **Trizivir, Triumeq** och **Kivexa**). Abakavir kan framkalla en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad överkänslighetsreaktion. Dessa överkänslighetsreaktioner har setts oftare hos människor som tar läkemedel som innehåller abakavir.

Vem kan få dessa reaktioner?
Alla som tar Ziagen kan utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir, som kan vara livshotande om de fortsätter att ta Ziagen.

Du är mer benägen att utveckla en sådan reaktion om du har en gen som kallas **HLA-B*5701** (men du kan få en reaktion även om du inte har denna gen). Du bör ha blivit testad för denna gen innan Ziagen ordinerats till dig. **Om du vet att du bär på denna gen, tala med din läkare innan du tar Ziagen.**

Omkring 3-4 av varje 100-tal patienter som i en klinisk studie behandlades med abakavir och som inte bar på HLA-B*5701-genen utvecklade en överkänslighetsreaktion.

Vilka är symtomen?
De vanligaste symtomen är:
- **feber** (hög temperatur) och **hudutslag.**

Andra vanliga symtom är:
- illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, uttalad trötthet.

Andra symtom är:
Led- eller muskelsmärta, svullen hals, andfåddhet, halsont, hosta, tillfällig huvudvärk, ögoninflammation (konjunktivit), munsår, lågt blodtryck, stickningar eller domningar i händer eller fötter.

När uppträder dessa symtom?
Överkänslighetsreaktioner kan uppkomma när som helst under behandlingen med Ziagen men mer sannolikt under de första sex behandlingsveckorna.

Om du vårdar ett barn som behandlas med Ziagen är det viktigt att du förstår informationen om denna överkänslighetsreaktion. Om ditt barn får sådana symtom som beskrivs nedan är det mycket viktigt att du följer de instruktioner som ges.

Kontakta din läkare omedelbart:
1 om du får hudutslag, ELLER
2 om du får symtom från minst 2 av följande grupper:
- feber
- andnöd, ont i halsen eller hosta
- illamående eller kräkningar, diarré eller buksmärta
- uttalad trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla.

Din läkare kan råda dig att sluta ta Ziagen.

Om du har slutat ta Ziagen

Om du har slutat med Ziagen på grund av en överkänslighetsreaktion, **får du ALDRIG MER ta Ziagen eller något annat läkemedel som innehåller abakavir** (**t ex Trizivir, Triumeq eller Kivexa**). Om du gör det kan du inom några timmar få ett farligt blodtrycksfall, vilket kan resultera i dödsfall.

Om du av någon anledning har slutat ta Ziagen – särskilt då du tror att du kan ha fått biverkningar eller på grund av annan sjukdom:

Tala med din läkare innan du börjar ta läkemedlet igen. Din läkare kommer att undersöka om dina symtom var relaterade till en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det finns ett samband, **kommer du att bli ombedd att aldrig mer ta Ziagen eller andra läkemedel som innehåller abakavir (t ex Trizivir, Triumeq eller Kivexa).** Det är viktigt att du följer detta råd.

Enstaka gånger har överkänslighetsreaktioner utvecklats hos patienter som börjar ta abakavir igen och som bara hade ett av de angivna symtomen på varningskortet innan de slutade ta läkemedlet.

I mycket sällsynta fall har överkänslighetsreaktioner utvecklats hos patienter som börjar ta abakavir igen men som inte hade några symtom innan de slutade ta läkemedlet.

Om din läkare råder dig till att börja ta Ziagen igen kan du bli tillfrågad att ta första doserna på en plats där du har tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.

Om du är överkänslig mot Ziagen, återlämna all oanvänd Ziagen oral lösning för destruktion. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal.

Förpackningen med Ziagen innehåller ett **varningskort** för att påminna dig och sjukvårdspersonalen om överkänslighetsreaktioner**. Riv loss detta kort och bär det alltid med dig**.

Vanliga biverkningar
Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare:
- överkänslighetsreaktion
- kräkningar
- huvudvärk
- illamående
- diarré
- aptitlöshet
- trötthet, orkeslöshet
- feber (hög temperatur)
- hudutslag.

Sällsynta biverkningar
Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** användare:
- inflammation i bukspottkörteln *(pankreatit)*.

Mycket sällsynta biverkningar
Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** användare:
- hudutslag, som kan bli blåsor och ser ut som små måltavlor (mörk fläck i mitten som omringas av ett ljusare fält och en mörk ring längs kanten) *(erythema multiforme)*
- utspridda hudutslag med blåsor och avflagnande hud, förekommer speciellt kring munnen, näsan, ögonen och könsorganen *(Stevens-Johnsons syndrom)*, och en allvarligare form som orsakar hudavflagning på mer än 30 % av kroppsytan *(toxisk epidermal nekrolys)*
- laktacidos (överskott av mjölksyra i blodet)

Om du märker något av dessa symtom, kontakta en läkare omedelbart.

Om du får biverkningar

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om några av dessa biverkningar blir svåra eller besvärande, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

Andra möjliga biverkningar vid kombinationsbehandling mot hiv

Kombinationsbehandling med Ziagen kan göra att andra tillstånd utvecklas under hivbehandlingen.

Symtom på infektion och inflammation

Gamla infektioner kan blossa upp

Patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett försvagat immunsystem, och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). När dessa patienter börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner kan blossa upp och framkalla tecken och symtom på inflammation. Dessa symtom orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir bättre och att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner. Symtomen inkluderar vanligtvis **feber** samt något av följande:

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

I sällsynta fall, då immunsystemet blir starkare, kan det också angripa frisk kroppsvävnad (autoimmuna sjukdomar). Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du börjat ta läkemedel mot din hiv-infektion. Symtomen kan omfatta:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) eller darrningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen.

Om du märker några symtom på infektion under tiden du tar Ziagen:

Tala med din läkare omgående. Ta inga andra läkemedel mot infektionen utan att ha rådfrågat din läkare.

Du kan få problem med skelettet

Vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Vid detta tillstånd dör delar av benvävnaden på grund av minskad blodtillförsel. Patienter kan löpa större risk för att få detta tillstånd:

- om de har behandlats med kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunsystem är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Kännetecken på osteonekros innefattar:

- stelhet i lederna
- värk och smärtor (speciellt i höfterna, knäna eller axlarna)
- rörelsesvårighet.

Om du märker något av dessa symtom:

Berätta för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka

informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ziagen ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 ºC.

Öppnad flaska är hållbar i två månader.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen i Ziagen oral lösning är 20 mg abakavir (som sulfat) i varje ml av lösningen.

Övriga innehållsämnen är sorbitol 70% (E420), sackarinnatrium, natriumcitrat, citronsyra (vattenfri), metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216), propylenglykol (E1520), maltodextrin, mjölksyra, glyceroltriacetat, naturliga och syntetiska smaktillsatser (jordgubbe och banan), renat vatten, natriumhydroxid och/eller saltsyra för pH-justering.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ziagen oral lösning har en klar till gulaktig färg och smak av jordgubbe/banan. Lösningen tillhandahålls i kartonger som innehåller en vit flaska av polyeten med en barnskyddad förslutning. Flaskan innehåller 240 ml (20 mg abakavir/ml) av lösningen. En 10 ml oral doseringsspruta och en plastadapter till flaskan finns med i förpackningen.

Tillverkare

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

eller

Glaxo Operations UK Ltd,
(trading as GlaxoWellcome
Operations) Harmire Road Barnard
Castle Co. Durham DL 12 8DT
Storbritannien

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

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

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

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

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

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.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

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

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.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

United Kingdom
ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu