

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziagen 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Abacavir (als Sulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tabletten)

Die Tabletten mit Bruchkerbe sind gelb, bikonvex, kapselförmig und auf beiden Seiten mit der Gravur „GX 623“ versehen.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ziagen sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, verschrieben werden.

Ziagen kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Tablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden.

Ziagen steht auch als Lösung zum Einnehmen für Kinder, die älter als 3 Monate sind und weniger als 14 kg wiegen, und für die Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, zur Verfügung.

Alternativ können für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, die Tabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg):

Die empfohlene Dosis von Ziagen beträgt 600 mg Abacavir pro Tag. Diese kann entweder als zweimal tägliche Dosis von 300 mg (eine Tablette) oder als einmal tägliche Dosis von 600 mg (zwei Tabletten) eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder (mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg):

Für Ziagen Tabletten wird eine Dosierung nach Gewichtsbereichen empfohlen.

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 25 kg: Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg pro Tag. Diese kann entweder als eine Dosis von 150 mg (eine halbe Tablette) am Morgen und eine Dosis von 300 mg (eine ganze Tablette) am Abend oder als einmal tägliche Dosis von 450 mg (eineinhalb Tabletten) eingenommen werden.

Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis < 20 kg: Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg pro Tag. Diese kann entweder als zweimal tägliche Dosis von 150 mg (eine halbe Tablette) oder als einmal täglich Dosis von 300 mg (eine ganze Tablette) eingenommen werden.

Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die klinische Erfahrung bei Kindern unter drei Monaten ist begrenzt und reicht nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, deren Dosierung von einer zweimal täglichen Einnahme auf eine einmal tägliche Einnahme umgestellt wird, sollten die empfohlene einmal tägliche Dosis (wie oben beschrieben) ungefähr 12 Stunden nach der letzten zweimal täglichen Dosis einnehmen und dann ungefähr alle 24 Stunden mit der Einnahme der empfohlenen einmal täglichen Dosis (wie oben beschrieben) fortfahren. Wenn von der einmal täglichen Dosierung wieder zurück auf die zweimal tägliche Dosierung umgestellt wird, sollten die Patienten die empfohlene zweimal tägliche Dosis ungefähr 24 Stunden nach der letzten einmal täglichen Dosis einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Eine Anpassung der Dosierung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Eine Anwendung von Ziagen bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) kann keine bestimmte Dosisempfehlung gegeben werden. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Abacavir nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Falls Abacavir bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung angewendet wird, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, einschließlich einer Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel, falls möglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten von Patienten über 65 Jahre liegen derzeit nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Abacavir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Abacavir ist mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Diese sind durch Fieber und/oder Hautausschlag, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen, charakterisiert. Von den unter Abacavir beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen waren manche lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden.

Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Ziagen sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes (z. B. Kivexa, Trizivir, Triumeq) eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.
- **Ziagen muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Ziagen-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.
- Wurde die Behandlung mit Ziagen wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen **Ziagen oder andere Abacavir-haltige Arzneimittel** (z. B. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nie wieder eingenommen werden**.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.
- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Ziagen-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten**.

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie,**

Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden**. Nach Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher.

Dreifach-Nukleosid-Therapie

Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100 000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung mit der Dreifachkombination Abacavir, Lamivudin und Zidovudin besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen Berichte über eine hohe Rate virologischen Versagens und des Auftretens einer Resistenz in einem frühen Stadium vor, wenn Abacavir mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Lamivudin in Form einer einmal täglichen Gabe kombiniert wurde.

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziagen bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurde bisher nicht belegt. Ziagen wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Nierenerkrankungen

Ziagen sollte nicht an Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Ziagen oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher

sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

Myokardinfarkt

Beobachtungsstudien haben eine Assoziation zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Zahl der Myokardinfarkte in klinischen Studien ist begrenzt, ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass eine kausale Beziehung zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Ziagen verschrieben wird, sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Potential für über Cytochrom P450 vermittelte Interaktionen von Abacavir mit anderen Arzneimitteln ist gering. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Abacavir potenziell zu einer Hemmung von Cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1) führen kann. Cytochrom P450 spielt bei der Metabolisierung von Abacavir keine wesentliche Rolle, und Abacavir zeigt ein geringfügiges Potenzial, durch Cytochrom P450 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu hemmen. Für Abacavir wurde zudem *in vitro* gezeigt, dass es die Metabolisierung, die über die Enzyme CYP 2C9 oder CYP 2D6 vermittelt wird, in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Eine Induktion des hepatischen Metabolismus wurde in klinischen Studien nicht beobachtet. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut werden, gering. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Abacavir, Zidovudin und Lamivudin gibt.

Starke Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin können durch ihre Wirkung auf die UDP-Glucuronyltransferase die Plasmakonzentrationen von Abacavir geringfügig herabsetzen.

Ethanol: Der Abacavir-Metabolismus wird durch Ethanol verändert, was zu einem Anstieg des AUC-Wertes von Abacavir um etwa 41 % führt. Diese Befunde werden jedoch als klinisch nicht signifikant angesehen. Abacavir hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Ethanol.

Methadon: In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 600 mg Abacavir und Methadon zu einer 35 %igen Reduktion der C_{max} von Abacavir und zu einer einstündigen Verzögerung der t_{max} von Abacavir, während die AUC unverändert blieb. Die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Abacavir werden nicht als klinisch relevant betrachtet. In dieser Studie erhöhte Abacavir die mittlere systemische Clearance von Methadon um 22 %. Eine Induktion Arzneimittel-metabolisierender Enzyme kann daher nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die mit Methadon und Abacavir behandelt werden, sollten auf Hinweise von Entzugssymptomen, die auf eine Unterdosierung hinweisen, überwacht werden, da gelegentlich eine erneute Methadon-Einstellung erforderlich sein kann.

Retinoide: Retinoidverbindungen werden mittels Alkoholdehydrogenase eliminiert. Wechselwirkungen mit Abacavir sind möglich, wurden jedoch nicht untersucht.

Riociguat: Abacavir hemmt *in vitro* CYP 1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV-Patienten, die die Kombination aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg einmal täglich) erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat bei gesunden Patienten. Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Tierexperimentelle Studien zeigten eine toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3). In Tiermodellen erwies sich Abacavir als karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Daten für Menschen ist nicht bekannt. Es wurde nachgewiesen, dass Abacavir und/oder seine Metaboliten beim Menschen die Plazenta passiert.

Erfahrungen an schwangeren Frauen mit mehr als 800 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 1 000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Abacavir hin. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ist aufgrund dieser Daten unwahrscheinlich.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Abacavir und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Abacavir geht auch beim Menschen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Abacavir keine Wirkung auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei vielen berichteten Nebenwirkungen ist nicht geklärt, ob sie im Zusammenhang mit der Einnahme von Ziagen oder einem anderen zur Behandlung der HIV-Infektion angewendeten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Viele der unten aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein einer Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer

epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel für immer abgesetzt werden.

Viele der unerwünschten Reaktionen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung. Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie.

Sehr selten: Laktatazidose.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.

Selten: Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag (ohne systemische Symptome).

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Symptome, die **bei mindestens 10 %** der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

<i>Haut</i>	Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen , Geschwüre im Mund
<i>Atemwege</i>	Dyspnoe, Husten , Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
<i>Sonstiges</i>	Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein , Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
<i>Neurologisches System/Psyche</i>	Kopfschmerzen , Parästhesie
<i>Blutbild</i>	Lymphopenie

<i>Leber/Pankreas</i>	Erhöhte Leberfunktionswerte , Hepatitis, Leberversagen
<i>Muskel- und Skelettsystem</i>	Myalgie , selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte
<i>Urogenitaltrakt</i>	Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. In seltenen Fällen führten sie zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten, bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Veränderungen der Laborwerte

In kontrollierten klinischen Studien waren Veränderungen der Laborwerte im Zusammenhang mit der Ziagen-Behandlung selten, wobei keine Unterschiede in den Inzidenzen zwischen den mit Ziagen behandelten Patienten und den Kontrollgruppen beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

1206 HIV-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil, von denen 669 Abacavir und Lamivudin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu Erwachsenen wurden bei pädiatrischen Patienten, die entweder eine einmal oder eine zweimal tägliche Dosierung erhielten, keine zusätzlichen Nebenwirkungen ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen bis zu 1200 mg und Tagesdosen bis zu 1800 mg Abacavir an Patienten verabreicht. Im Vergleich zu den nach normaler Dosierung berichteten Nebenwirkungen wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet. Die Effekte höherer Dosen sind nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie anzuwenden. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF06.

Wirkmechanismus

Abacavir ist ein nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Hemmer. Es ist ein wirksamer, selektiver Inhibitor von HIV-1 und HIV-2. Abacavir wird intrazellulär zum aktiven Molekül Carbovir-5'-Triphosphat (TP) metabolisiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass der Wirkmechanismus auf die Hemmung der HIV-eigenen reversen Transkriptase zurückzuführen ist. Dabei kommt es zum Kettenabbruch und zur Unterbrechung des viralen Replikationszyklus. Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir oder Zidovudin, mit dem nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Nevirapin oder dem Protease-Hemmer (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Resistenz

Resistenz in vitro

Abacavir-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die reverse Transkriptase (RT) codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Die virale Resistenz gegen Abacavir entwickelt sich *in vitro* relativ langsam und erfordert eine Vielzahl von Mutationen für eine klinisch relevante Erhöhung der ED₅₀ gegenüber dem Wildtyp-Virus.

Resistenz in vivo (nicht vorbehandelte Patienten)

In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von den meisten Patienten mit virologischem Versagen auf ein Abacavir-haltiges Schema entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation (45 %) oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen (45 %). Die Gesamt-Selektionshäufigkeit für M184V- oder M184I-Mutationen war hoch (54 %), dagegen war die Selektion von L74V- (5 %), K65R- (1 %) und Y115F-Mutationen (1 %) weniger häufig. Es wurde gefunden, dass die gleichzeitige Gabe von Zidovudin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Abacavir die Selektionshäufigkeit von L74V- und K65R-Mutationen (mit Zidovudin 0/40, ohne Zidovudin 15/192, 8 %) verringert.

Therapie	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + Lamivudin + NNRTI	Abacavir + Lamivudin + PI (oder PI/Ritonavir)	Total
Patientenzahl	282	1094	909	2285
Zahl virologischer Versager	43	90	158	291
Zahl der Genotypen unter der Therapie	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 ist eine fixe Kombination aus Lamivudin und Zidovudin

² Beinhaltet drei nicht-virologische Versager und vier unbestätigte virologische Versager.

³ Zahl der Patienten mit ≥ 1 Thymidin-Analogon-Mutation (TAM).

TAM-Mutationen könnten selektiert werden, wenn Thymidinanaloga mit Abacavir assoziiert sind. In einer Meta-Analyse von sechs klinischen Studien wurden TAMs nicht durch Kombinationen, die Abacavir ohne Zidovudin enthielten, selektiert (0/127), wohl aber durch Kombinationen, die Abacavir und das Thymidinanalogon Zidovudin enthielten (22/86, 26 %).

Resistenz in vivo (vorbehandelte Patienten)

Eine klinisch signifikante Reduktion der Empfindlichkeit auf Abacavir wurde an klinischen Isolaten von Patienten mit unkontrollierter Virusreplikation, die mit anderen Nukleosidinhibitoren vorbehandelt und gegen diese resistent waren, gezeigt. In einer Meta-Analyse von fünf klinischen Studien mit 166 Patienten, in denen Abacavir zur Intensivierung der Therapie hinzugefügt wurde, hatten 123 (74 %) eine M184V/I-, 50 (30 %) eine T215Y/F-, 45 (27 %) eine M41L-, 30 (18 %) eine K70R- und 25 (15 %) eine D67N-Mutation. K65R-Mutationen traten nicht auf, L74V- und Y115F-Mutationen nur gelegentlich (≤ 3 %). Ein logistisches Regressionsmodell für den prädiktiven Wert des Genotyps (adjustierter Ausgangswert für die Plasma-HIV-1 RNA [vRNA], CD4+-Zellzahl, Zahl und Dauer vorangegangener antiretroviraler Therapien) zeigte, dass die Anwesenheit von 3 oder mehr mit NRTI-Resistenz assoziierter Mutationen mit einem verringerten Ansprechen in Woche 4 ($p = 0,015$) oder 4 oder mehr Mutationen im Median in Woche 24 ($p \leq 0,012$) verbunden war. Darüber hinaus bewirkt der 69-Insertionskomplex oder die Q151M-Mutation, üblicherweise in Kombination mit den Mutationen A62V, V75I, F77L und F116Y gefunden, einen hohen Grad an Resistenz gegen Abacavir.

Reverse-Transkriptase-Mutationen zum Ausgangszeitpunkt	Woche 4 (n = 166)		
	n	Mediane Veränderung von vRNA (\log_{10} c/ml)	Prozent mit < 400 Kopien/ml vRNA
Keine	15	-0,96	40 %
M184V allein	75	-0,74	64 %
Eine beliebige NRTI-Mutation	82	-0,72	65 %

Zwei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	22	-0,82	32 %
Drei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	19	-0,30	5 %
Vier oder mehr NRTI-assozierte Mutationen	28	-0,07	11 %

Phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz

Eine phänotypische Resistenz gegen Abacavir erfordert neben einer M184V- noch mindestens eine weitere Abacavir-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAMs. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTIs allein mit einer M184V- oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. Zidovudin, Didanosin, Stavudin und Tenofovir behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt zur Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Tenofovir, Didanosin und Lamivudin; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Didanosin und Lamivudin. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir und Lamivudin. Eine sachgemäße Anwendung von Abacavir kann durch die derzeit empfohlenen Resistenzalgorithmen erzielt werden.

Eine Kreuzresistenz zwischen Abacavir und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen (z. B. Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) ist unwahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei erwachsenen antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit 300 mg Ziagen zweimal täglich in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin durchgeführt wurden.

Zweimal tägliche (300 mg) Gabe:

- *Nicht vorbehandelte Erwachsene*

Bei erwachsenen Patienten, die mit Abacavir in Kombination mit Lamivudin und Zidovudin behandelt wurden, betrug der Anteil jener Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (< 400 Kopien/ml) ca. 70 % (Intent-to-Treat-Analyse nach 48 Wochen); dies war mit einem korrespondierenden Anstieg der CD4-Zellzahl verbunden.

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, klinischen Studie bei Erwachsenen wurde die Kombination aus Abacavir, Lamivudin und Zidovudin mit der Kombination aus Indinavir, Lamivudin und Zidovudin verglichen. Aufgrund des hohen Anteils vorzeitiger Abbrüche (42 % der Patienten beendeten die randomisierte Behandlung bis Woche 48), kann keine definitive Schlussfolgerung in Hinblick auf die Gleichwertigkeit der beiden Therapieregimes in Woche 48 gezogen werden. Obwohl eine vergleichbare antivirale Wirksamkeit im Abacavir- und Indinavir-Arm in Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (\leq 400 Kopien/ml; Intent-to-Treat-Analyse (ITT), 47 % gegenüber 49 %; As-Treated-Analyse (AT), 86 % gegenüber 94 % in der Abacavir- bzw. Indinavir-Kombination) beobachtet wurde, favorisierten die Ergebnisse die Indinavir-Kombination insbesondere in der Untergruppe der Patienten mit einer hohen Viruslast (Ausgangswert mehr als 100 000 Kopien/ml; ITT 46 % versus 55 %; AT 84 % versus 93 % bei Abacavir bzw. Indinavir).

In einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (CNA30024) erhielten 654 HIV-infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten randomisiert entweder Abacavir 300 mg zweimal täglich oder Zidovudin 300 mg zweimal täglich, beide in Kombination mit Lamivudin 150 mg zweimal täglich und Efavirenz 600 mg einmal täglich. Die Dauer der doppelblinden Behandlung betrug mindestens 48 Wochen. In der Intent-to-Treat-Population (ITT) zeigten 70 % der Patienten in der Abacavir-Gruppe ein virologisches Ansprechen mit einer Plasma-HIV-1-RNA \leq 50 Kopien/ml in der 48. Woche im Vergleich zu 69 % der Patienten in der Zidovudin-Gruppe (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: 0,8, 95 % KI -6,3; 7,9). In der As-Treated-Analyse (AT) war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen auffälliger (88 % der Patienten in der Abacavir-Gruppe im Vergleich zu 95 % der Patienten in der Zidovudin-Gruppe (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -6,8, 95 % KI -11,8; -1,7)). Jedoch waren beide Analysen mit der Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit zwischen beiden Behandlungsgruppen vereinbar.

ACTG5095 war eine randomisierte (1:1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 1147 antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, in der 3 Behandlungsschemata verglichen wurden: Zidovudin (ZDV), Lamivudin (3TC), Abacavir (ABC) und Efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 32 Wochen zeigte sich die Dreifach-Therapie mit den drei Nukleosiden ZDV/3TC/ABC den beiden anderen Armen als virologisch unterlegen, und zwar unabhängig von der Ausgangsviruslast (< oder > 100 000 Kopien/ml); als virologische Versager (HIV-RNA > 200 Kopien/ml) wurden 26 % der Patienten im ZDV/3TC/ABC-Arm, 16 % im ZDV/3TC/EFV-Arm und 13 % im Vierfach-Kombinations-Arm eingestuft. Nach 48 Wochen betrug die Quote der Patienten mit einer HIV-RNA von < 50 Kopien/ml 63 %, 80 % und 86 % in den Armen mit ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV und ZDV/3TC/ABC/EFV. Das Gremium zur Überwachung der Sicherheitsdaten beendete zu diesem Zeitpunkt den ZDV/3TC/ABC-Arm auf Basis des höheren Anteils an Patienten mit virologischem Versagen. Die verbliebenen Arme wurden verblindet weitergeführt. Nach einer medianen Verlaufsuntersuchung über 144 Wochen wurden 25 % der Patienten im ZDV/3TC/ABC/EFV-Arm und 26 % im ZDV/3TC/EFV-Arm als virologische Versager eingestuft. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten eines virologischen Versagens ($p = 0,73$, Log-Rank-Test) zwischen beiden Armen. In dieser Studie verbesserte die Zugabe von ABC zur ZDV/3TC/EFV-Kombination die Wirksamkeit nicht signifikant.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisches Versagen (HIV-RNA > 200 Kopien/ml)	32 Wochen	26 %	16 %	13 %
	144 Wochen	-	26 %	25 %
Virologischer Erfolg (nach 48 Wochen, HIV-RNA < 50 Kopien/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Vorbehandelte Erwachsene*

Bei erwachsenen Patienten, die eine nicht ausreichend wirksame antiretrovirale Therapie erhielten, konnte die zusätzliche Gabe von Abacavir zu einer Kombinationstherapie einen mäßigen Nutzen zur Reduzierung der Viruslast beitragen (mediane Änderung 0,44 log₁₀ Kopien/ml nach 16 Wochen).

Bei Patienten, die stark mit NRTI vorbehandelt sind, ist die Wirksamkeit von Abacavir sehr gering. Das Ausmaß des Nutzens als Teil einer neuen Kombinationstherapie wird von der Art und der Dauer der vorherigen Behandlung abhängen, die möglicherweise HIV-1-Varianten mit einer Kreuzresistenz gegenüber Abacavir selektiert hat.

Einmal tägliche (600 mg) Gabe:

- *Nicht vorbehandelte Erwachsene*

Die einmal tägliche Gabe von Abacavir wird durch eine 48-wöchige multizentrische, doppelblinde kontrollierte Studie (CNA30021) an 770 HIV-infizierten nicht vorbehandelten Erwachsenen gestützt. Diese waren vor allem asymptomatische, HIV-infizierte Patienten – Centre for Disease Control and Prevention (CDC)-Stadium A. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Abacavir 600 mg einmal täglich oder 300 mg zweimal täglich, in Kombination mit Efavirenz und Lamivudin einmal täglich. Ein vergleichbares klinisches Ansprechen (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -1,7; 95 % KI -8,4; 4,9) wurde für beide Kombinationen beobachtet. Aus diesen Ergebnissen kann mit einer 95 %igen Sicherheit geschlossen werden, dass der wahre Unterschied nicht größer als 8,4 % zu Gunsten der zweimal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir einmal täglich gegenüber Abacavir zweimal täglich zu ziehen.

Es war eine niedrige, ähnliche Gesamthäufigkeit an virologischem Versagen (Viruslast > 50 Kopien/ml) in den Behandlungsgruppen sowohl mit einmal täglicher als auch mit zweimal täglicher Dosierung zu beobachten (10 % bzw. 8 %). Bei einer kleinen Fallzahl genotypischer Analysen gab es einen Trend in Richtung einer höheren Rate an NRTI-assoziierten Mutationen in der Gruppe mit einmal täglicher im Vergleich zur Gruppe mit zweimal täglicher Verabreichung. Wegen der begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden. Langzeitdaten mit Abacavir als einmal tägliche Gabe (jenseits von 48 Wochen) sind derzeit begrenzt.

- *Vorbehandelte Erwachsene*

In der Studie CAL30001 erhielten 182 vorbehandelte Patienten mit virologischem Versagen randomisiert entweder die fixe Kombination aus Abacavir/Lamivudin (FDC) einmal täglich oder Abacavir 300 mg zweimal täglich plus Lamivudin 300 mg einmal täglich, in beiden Fällen in Kombination mit Tenofovir und einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, über 48 Wochen. Die Ergebnisse zeigen, dass auf Basis gleichartiger Reduktionen der HIV-1-RNA, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich dem Ausgangswert (AAUCMB, -1,65 log₁₀ Kopien/ml vs. -1,83 log₁₀ Kopien/ml, 95 % KI -0,13; 0,38), die FDC-Gruppe der Gruppe mit Abacavir zweimal täglich nicht unterlegen war. Der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (50 % vs. 47 %) und < 400 Kopien/ml (54 % vs. 57 %) war in den Gruppen vergleichbar (ITT-Population). Da jedoch nur mäßig vorbehandelte Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden mit einem Ungleichgewicht bezüglich Viruslast zwischen den Studienarmen, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Studie ESS30008 erhielten über 48 Wochen 260 Patienten, deren Erkrankung virologisch erstmals durch ein Behandlungsschema aus Abacavir 300 mg plus Lamivudin 150 mg, beide zweimal täglich in Kombination mit einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer gegeben, unterdrückt wurde, randomisiert entweder das gleiche Behandlungsschema weiter oder wurden auf die Abacavir/Lamivudin-Kombination (FDC) plus einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer umgestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass, auf Basis des Verhältnisses an Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (90 % bzw. 85 %, 95 % KI -2,7; 13,5), die FDC-Gruppe ein ähnliches virologisches Ansprechen (Nicht-Unterlegenheit) wie die Gruppe mit Abacavir und Lamivudin zeigte.

- *Zusätzliche Informationen:*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziagen ist bei einer Reihe von verschiedenen komplexen Arzneimittel-Kombinationen noch nicht völlig beurteilt (besonders in Kombination mit nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern).

Abacavir geht in den Liquor cerebrospinalis über (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde nachgewiesen, dass Abacavir den HIV-1-RNA-Spiegel im Liquor cerebrospinalis senkt. Es wurden jedoch keine

Auswirkungen auf die neuropsychologische Leistung beobachtet, nachdem Abacavir an Patienten mit AIDS-Demenz-Komplex verabreicht wurde.

Kinder und Jugendliche:

Ein randomisierter Vergleich von Dosierschemata, unter anderem mit einmal täglicher bzw. zweimal täglicher Einnahme von Abacavir und Lamivudin, wurde innerhalb einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten durchgeführt. 1206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß der Dosierungsempfehlungen in den Behandlungsleitlinien der Weltgesundheitsorganisation („Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children“, 2006). Nach 36 Wochen unter einem Regime mit zweimal täglich Abacavir und Lamivudin wurden 669 geeignete Patienten randomisiert, mindestens 96 Wochen lang entweder mit der zweimal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine einmal tägliche Dosierung von Abacavir und Lamivudin umzustellen. Klinische Daten zu Kindern unter einem Jahr gibt es aus dieser Studie nicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle unten zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen basierend auf HIV-1-RNA im Plasma von weniger als 80 Kopien/ml zu Woche 48 und Woche 96 in der ARROW-Studie mit Randomisierung von einmal täglich versus zweimal täglich Abacavir + Lamivudin (Auswertung nach beobachteten Werten)

	Zweimal täglich N (%)	Einmal täglich N (%)
Woche 0 (Nach ≥36 Wochen in Behandlung)		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % bis +1,9 %), p = 0,16	
Woche 48		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % bis +5,2 %), p = 0,65	
Woche 96		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % bis +4,7 %), p = 0,52	

Für die Gruppe mit der einmal täglichen Dosierung von Abacavir + Lamivudin wurde gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12 % denen der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung nicht unterlegen waren. Dies gilt für den primären Endpunkt von < 80 Kopien/ml zu Woche 48 sowie zu Woche 96 (sekundärer Endpunkt) und für alle anderen getesteten Grenzwerte (< 200 Kopien/ml, < 400 Kopien/ml, < 1 000 Kopien/ml), die alle gut in diese Nichtunterlegenheitsspanne fielen. Subgruppenanalysen zur Prüfung auf Heterogenität zwischen einmal versus zweimal täglicher Dosierung zeigten bei Randomisierung keine signifikanten Effekte von Geschlecht, Alter oder Viruslast. Das Ergebnis stützt eine Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Analyseverfahren.

In einer separaten Studie zum Vergleich der unverblindeten NRTI-Kombinationen (mit und ohne verblindetem Nelfinavir) wies ein größerer Anteil der mit Abacavir und Lamivudin (71 %) oder Abacavir und Zidovudin (60 %) behandelten Kinder nach 48 Wochen ≤ 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf als bei denjenigen, die mit Lamivudin und Zidovudin (47 %) behandelt wurden [p = 0,09, ITT-

Analyse]. Gleichmaßen wies ein größerer Anteil der Kinder, die mit Abavacir-enthaltenden Kombinationen behandelt wurden, nach 48 Wochen ≤ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (53 %, 42 % bzw. 28 %, $p = 0,07$).

In einer Pharmakokinetikstudie (PENTA 15) wechselten vier virologisch kontrollierte Patienten im Alter von unter 12 Monaten von einer zweimal täglichen Einnahme einer Lösung zum Einnehmen mit Abacavir plus Lamivudin auf ein einmal tägliches Regime. Zu Woche 48 wiesen drei Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast auf und ein Patient wies 900 HIV-RNA-Kopien/ml im Plasma auf. Bei diesen Patienten wurden keine Sicherheitsbedenken gesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Abacavir schnell und gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oralem Abacavir bei Erwachsenen liegt bei ca. 83 %. Nach oraler Verabreichung beträgt die mittlere Dauer (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration von Abacavir ungefähr 1,5 Stunden für die Tablette und ungefähr 1 Stunde für die Lösung.

Im therapeutischen Dosierungsbereich betragen die mittleren C_{max} - und C_{min} -Werte (Variationskoeffizient) von Abacavir im Steady State nach einer Dosis von 300 mg zweimal täglich ungefähr 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) bzw. 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %). Der mittlere AUC-Wert (Variationskoeffizient) über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden beträgt 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %), entsprechend einer AUC von ungefähr 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ über den Tag. Der C_{max} -Wert für die Lösung zum Einnehmen ist geringfügig höher als für die Tabletten. Nach einer Dosis von 600 mg Abacavir in Form von Tabletten betragen der mittlere C_{max} -Wert (Variationskoeffizient) 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) und der mittlere AUC_{∞} -Wert (Variationskoeffizient) 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Nahrungsmittel verzögern die Resorption und erniedrigen C_{max} , beeinflussen aber nicht die Gesamt-Plasmakonzentration (AUC). Daher kann Ziagen unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen Wirkung auch nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100 % und umgehend einnimmt.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung betrug das scheinbare Verteilungsvolumen ungefähr 0,8 l/kg, was darauf hinweist, dass Abacavir frei in die Körpergewebe penetriert.

Studien bei HIV-infizierten Patienten zeigten eine gute Penetration von Abacavir in den Liquor cerebrospinalis, wobei das Verhältnis Liquor cerebrospinalis zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % lag. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9-fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 $\mu\text{g/ml}$ oder 0,26 μmol , wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich verabreicht wurde.

In-vitro-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigen, dass Abacavir bei therapeutischer Konzentration nur geringfügig bis mäßig (~49 %) an humanes Plasmaprotein bindet. Dies weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung hin.

Biotransformation

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2 % der verabreichten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Die primären Stoffwechselwege beim Menschen

führen über die Alkoholdehydrogenase und Glucuronidierung zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids, auf die ungefähr 66 % der verabreichten Dosis entfallen. Diese Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir zweimal täglich gibt es keine signifikante Akkumulierung von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem in den Urin. Ca. 83 % einer verabreichten Abacavir-Dosis werden in Form von Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In einer Studie an 20 HIV-infizierten Patienten, die Abacavir 300 mg zweimal täglich erhalten hatten, betrug nach Gabe von nur einer 300 mg Dosis vor Beginn des 24-Stunden-Messzeitraums die intrazelluläre terminale Halbwertszeit von Carbovir-TP im Steady-State im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Im Vergleich betrug die Plasma-Halbwertszeit von Abacavir 2,6 Stunden in der gleichen Studie. In einer Crossover-Studie mit 27 HIV-infizierten Patienten waren die intrazellulären Carbovir-TP-Spiegel unter dem Dosisschema von 600 mg Abacavir einmal täglich höher ($AUC_{24,ss} + 32\%$; $C_{max24,ss} + 99\%$ und $C_{trough} + 18\%$) im Vergleich zum Dosisschema von 300 mg Abacavir zweimal täglich. Insgesamt stützen diese Daten die Anwendung von 600 mg Abacavir einmal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abacavir einmal täglich in einer Zulassungsstudie belegt (CNA30021 – siehe Abschnitt 5.1 Klinische Erfahrung).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten; der mediane AUC-Wert (Bereich) lag bei 24,1 (10,4 bis 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Die Ergebnisse zeigten im Mittel (90 % KI) einen 1,89-fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58-fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine bestimmte Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu geben. Abacavir wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert in den Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daher ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht notwendig. Aufgrund der begrenzten Erfahrung sollte die Anwendung von Ziagen bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Entsprechend den Daten von klinischen Studien bei Kindern wird Abacavir schnell und gut aus einer Lösung zum Einnehmen und aus Tabletten resorbiert. Es wurde gezeigt, dass gleiche Abacavir-Plasmawerte erreicht werden, wenn die beiden Darreichungsformen in der gleichen Dosis angewendet werden. Kinder, die Abacavir Lösung zum Einnehmen gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten Abacavir-Plasmawerte ähnlich denen bei Erwachsenen. Kinder, die Abacavir Tabletten gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten höhere Abacavir-Plasmawerte als Kinder, die eine Lösung zum Einnehmen erhielten, da mit Tabletten höhere mg/kg-Dosen angewendet werden.

Es sind nur unzureichende Sicherheitsdaten verfügbar, um die Anwendung von Abacavir bei Kindern unter 3 Monaten empfehlen zu können. Die begrenzt zur Verfügung stehenden Daten deuten darauf hin, dass eine Dosis der Lösung zum Einnehmen von 2 mg/kg Körpergewicht bei Neugeborenen, die jünger als 30 Tage sind, zu ähnlichen oder höheren AUC-Werten führt wie eine Dosis der Lösung zum Einnehmen von 8 mg/kg Körpergewicht bei älteren Kindern.

Die pharmakokinetischen Daten stammen aus drei pharmakokinetischen Studien (PENTA 13, PENTA 15 und PK-Substudie der ARROW-Studie), an denen Kinder unter 12 Jahren teilnahmen. Die Daten sind in der Tabelle unten dargestellt.

Zusammenfassung der Plasma-Abacavir-AUC₍₀₋₂₄₎ (µg·h/ml) im „Steady State“ und statistische Vergleiche der einmal und zweimal täglichen Einnahme jeweils innerhalb der Studien

Studie	Altersgruppe	Abacavir 16 mg/kg einmal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Abacavir 8 mg/kg zweimal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Vergleich von einmal versus zweimal täglich Verhältnis der Mittelwerte nach der generalisierten Kleinste- Quadrate-Methode (GLS) (90 % KI)
ARROW PK Substudie Teil 1	3 bis 12 Jahre (N = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
PENTA 13	2 bis 12 Jahre (N = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 bis 36 Monate (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

In der Studie PENTA 15 betrug der geometrische Mittelwert der Plasma-Abacavir-AUC₍₀₋₂₄₎ (95 % KI) bei den vier Patienten im Alter von unter 12 Monaten, die von einem zweimal täglichen auf ein einmal tägliches Dosierschema wechselten (siehe Abschnitt 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg·h/ml für die einmal tägliche Dosierung und 12,7 (6,52; 24,6) µg·h/ml für die zweimal tägliche Dosierung.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abacavir wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber *in vitro* eine Aktivität im Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten, im Maus-Lymphom-Test und *in vivo* im Mikrokern-Test. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Aktivität anderer Nukleosidanaloga

überein. Die Ergebnisse zeigen, dass Abacavir sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in hohen Konzentrationen ein niedriges Potenzial aufweist, chromosomale Schäden zu verursachen.

Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7-fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obgleich das karzinogene Potenzial für den Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

In präklinischen Studien zur Toxizität zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet.

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Verabreichung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 24-fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht bestimmt.

In Studien zur Reproduktion trat eine toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen auf. Diese Befunde beinhalteten ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse in Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Abacavir keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat
hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Triacetin
Hypromellose
Titandioxid
Polysorbat 80
Eisen(III)-hydroxid-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Blisterpackungen (Polyvinylchlorid/Aluminium/Papier) mit 60 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/112/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Abacavir (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml
Methyl(4-hydroxybenzoat) (E218) 1,5 mg/ml
Propyl(4-hydroxybenzoat) (E216) 0,18 mg/ml
Propylenglycol (E1520) 50 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Die Lösung zum Einnehmen ist eine farblose bis leicht gelblich opalisierende, wässrige Lösung, die mit der Zeit eine braune Farbe annehmen kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Verabreichung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ziagen sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, verschrieben werden.

Ziagen kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Ziagen ist auch als Tablette erhältlich.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg):

Die empfohlene Dosis von Ziagen beträgt 600 mg (30 ml) pro Tag. Diese kann entweder als zweimal tägliche Dosis von 300 mg (15 ml) oder als einmal tägliche Dosis von 600 mg (30 ml) eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder (mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg):

Kinder ab einem Alter von einem Jahr: Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg/kg zweimal täglich oder 16 mg/kg einmal täglich bis zu einer Tageshöchstdosis von insgesamt 600 mg (30 ml).

Kinder im Alter von drei Monaten bis zu einem Jahr: Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg/kg zweimal täglich. Wenn ein zweimal tägliches Dosierschema nicht praktikabel ist, kann ein einmal tägliches Dosierschema (16 mg/kg/Tag) in Betracht gezogen werden. Es sollte beachtet werden, dass die Daten für das einmal tägliche Dosierschema bei dieser Patientengruppe sehr begrenzt sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die Erfahrung bei Kindern unter drei Monaten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, deren Dosierung von einer zweimal täglichen Einnahme auf eine einmal tägliche Einnahme umgestellt wird, sollten die empfohlene einmal tägliche Dosis (wie oben beschrieben) ungefähr 12 Stunden nach der letzten zweimal täglichen Dosis einnehmen und dann ungefähr alle 24 Stunden mit der Einnahme der empfohlenen einmal täglichen Dosis (wie oben beschrieben) fortfahren. Wenn von der einmal täglichen Dosierung wieder zurück auf die zweimal tägliche Dosierung umgestellt wird, sollten die Patienten die empfohlene zweimal tägliche Dosis ungefähr 24 Stunden nach der letzten einmal täglichen Dosis einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Eine Anpassung der Dosierung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Eine Anwendung von Ziagen bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) kann keine bestimmte Dosisempfehlung gegeben werden. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Abacavir nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Falls Abacavir bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung angewendet wird, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, einschließlich einer Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel, falls möglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten von Patienten über 65 Jahre liegen derzeit nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Abacavir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Abacavir ist mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Diese sind durch Fieber und/oder Hautausschlag, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen, charakterisiert. Von den unter Abacavir beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen waren manche lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden.

Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Ziagen sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes (z. B. Kivexa, Trizivir, Triumeq) eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.
- **Ziagen muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Ziagen-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.
- Wurde die Behandlung mit Ziagen wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen **Ziagen oder andere Abacavir-haltige Arzneimittel** (z. B. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nie wieder eingenommen werden**.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.
- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebene Ziagen-Lösung zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten**.

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine**

Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden**. Nach Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher.

Dreifach-Nukleosid-Therapie

Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100 000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung mit der Dreifachkombination Abacavir, Lamivudin und Zidovudin besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen Berichte über eine hohe Rate virologischen Versagens und des Auftretens einer Resistenz in einem frühen Stadium vor, wenn Abacavir mit Tenofovir Disoproxilfumarat und Lamivudin in Form einer einmal täglichen Gabe kombiniert wurde.

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziagen bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurde bisher nicht belegt. Ziagen wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Nierenerkrankungen

Ziagen sollte nicht an Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile

Ziagen Lösung zum Einnehmen enthält 340 mg/ml Sorbitol. Wenn Ziagen gemäß der Dosierungsempfehlung eingenommen wird, enthält jede 15 ml-Dosis ca. 5 g Sorbitol. Dieses Produkt ist für Patienten mit einer angeborenen Fructoseintoleranz nicht geeignet. Patienten mit einer angeborenen Fructoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann eine schwach abführende Wirkung haben. Der Brennwert von Sorbitol beträgt 2,6 kcal/g.

Ziagen Lösung zum Einnehmen enthält außerdem Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“

Ziagen Lösung zum Einnehmen enthält 50 mg/ml Propylenglycol. Bei Einnahme gemäß den Dosierungsempfehlungen enthält jede 15 ml-Dosis ungefähr 750 mg Propylenglycol.

- Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.
- Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Daher sollte die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen nach einer Nutzen-Risiko Bewertung im Einzelfall abgewogen werden.
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder

Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Ziagen oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

Myokardinfarkt

Beobachtungsstudien haben eine Assoziation zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Zahl der Myokardinfarkte in klinischen Studien ist begrenzt, ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass eine kausale Beziehung zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Ziagen verschrieben wird, sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Potential für über Cytochrom P450 vermittelte Interaktionen von Abacavir mit anderen Arzneimitteln ist gering. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Abacavir potenziell zu einer Hemmung von Cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1) führen kann. Cytochrom P450 spielt bei der Metabolisierung von Abacavir keine wesentliche Rolle, und Abacavir zeigt ein geringfügiges Potenzial, durch Cytochrom P450 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu hemmen. Für Abacavir wurde zudem *in vitro* gezeigt, dass es die Metabolisierung, die über die Enzyme CYP 2C9 oder CYP 2D6 vermittelt wird, in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Eine Induktion des hepatischen Metabolismus wurde in klinischen Studien nicht beobachtet. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut werden, gering. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Abacavir, Zidovudin und Lamivudin gibt.

Starke Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin können durch ihre Wirkung auf die UDP-Glucuronyltransferase die Plasmakonzentrationen von Abacavir geringfügig herabsetzen.

Ethanol: Der Abacavir-Metabolismus wird durch Ethanol verändert, was zu einem Anstieg des AUC-Wertes von Abacavir um etwa 41 % führt. Diese Befunde werden jedoch als klinisch nicht signifikant angesehen. Abacavir hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Ethanol.

Methadon: In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 600 mg Abacavir und Methadon zu einer 35%igen Reduktion der C_{\max} von Abacavir und zu einer einstündigen Verzögerung der t_{\max} von Abacavir, während die AUC unverändert blieb. Die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Abacavir werden nicht als klinisch relevant betrachtet. In dieser Studie erhöhte Abacavir die mittlere systemische Clearance von Methadon um 22 %. Eine Induktion Arzneimittel-metabolisierender Enzyme kann daher nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die mit Methadon und Abacavir behandelt werden, sollten auf Hinweise von Entzugssymptomen, die auf eine Unterdosierung hinweisen, überwacht werden, da gelegentlich eine erneute Methadon-Einstellung erforderlich sein kann.

Retinoide: Retinoidverbindungen werden mittels Alkoholdehydrogenase eliminiert. Wechselwirkungen mit Abacavir sind möglich, wurden jedoch nicht untersucht.

Riociguat: Abacavir hemmt *in vitro* CYP 1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV Patienten, die die Kombination aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg einmal täglich) erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat bei gesunden Patienten. Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Tierexperimentelle Studien zeigten eine toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3). In Tiermodellen erwies sich Abacavir als karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Daten für Menschen ist nicht bekannt. Es wurde nachgewiesen, dass Abacavir und/oder seine Metaboliten beim Menschen die Plazenta passiert.

Erfahrungen an schwangeren Frauen mit mehr als 800 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 1 000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Abacavir hin. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ist aufgrund dieser Daten unwahrscheinlich.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Abacavir und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Abacavir geht auch beim Menschen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir vor, wenn

es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Abacavir keine Wirkung auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei vielen berichteten Nebenwirkungen ist nicht geklärt, ob sie im Zusammenhang mit der Einnahme von Ziagen oder einem anderen zur Behandlung der HIV-Infektion angewendeten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Viele der unten aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein einer Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel für immer abgesetzt werden.

Viele der unerwünschten Reaktionen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung. Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie.

Sehr selten: Laktatazidose.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.

Selten: Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag (ohne systemische Symptome).

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese

wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Symptome, die **bei mindestens 10 %** der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

<i>Haut</i>	Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen , Geschwüre im Mund
<i>Atemwege</i>	Dyspnoe, Husten , Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
<i>Sonstiges</i>	Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein , Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
<i>Neurologisches System/Psyche</i>	Kopfschmerzen , Parästhesie
<i>Blutbild</i>	Lymphopenie
<i>Leber/Pankreas</i>	Erhöhte Leberfunktionswerte , Hepatitis, Leberversagen
<i>Muskel- und Skelettsystem</i>	Myalgie , selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte
<i>Urogenitaltrakt</i>	Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. In seltenen Fällen führten sie zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten, bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis)

berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Veränderungen der Laborwerte

In kontrollierten klinischen Studien waren Veränderungen der Laborwerte im Zusammenhang mit der Ziagen-Behandlung selten, wobei keine Unterschiede in den Inzidenzen zwischen den mit Ziagen behandelten Patienten und den Kontrollgruppen beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

1206 HIV-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil, von denen 669 Abacavir und Lamivudin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu Erwachsenen wurden bei pädiatrischen Patienten, die entweder eine einmal oder eine zweimal tägliche Dosierung erhielten, keine zusätzlichen Nebenwirkungen ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen bis zu 1200 mg und Tagesdosen bis zu 1800 mg Abacavir an Patienten verabreicht. Im Vergleich zu den nach normaler Dosierung berichteten Nebenwirkungen wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet. Die Effekte höherer Dosen sind nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie anzuwenden. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF06.

Wirkmechanismus

Abacavir ist ein nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Hemmer. Es ist ein wirksamer, selektiver Inhibitor von HIV-1 und HIV-2. Abacavir wird intrazellulär zum aktiven Molekül Carbovir-5'-Triphosphat (TP) metabolisiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass der Wirkmechanismus auf die Hemmung der HIV-eigenen reversen Transkriptase zurückzuführen ist. Dabei kommt es zum Kettenabbruch und zur Unterbrechung des viralen Replikationszyklus. Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir oder

Zidovudin, mit dem nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Nevirapin oder dem Protease-Hemmer (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Resistenz

Resistenz in vitro

Abacavir-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die reverse Transkriptase (RT) codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Die virale Resistenz gegen Abacavir entwickelt sich *in vitro* relativ langsam und erfordert eine Vielzahl von Mutationen für eine klinisch relevante Erhöhung der ED₅₀ gegenüber dem Wildtyp-Virus.

Resistenz in vivo (nicht vorbehandelte Patienten)

In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von den meisten Patienten mit virologischem Versagen auf ein Abacavir-haltiges Schema entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation (45 %) oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen (45 %). Die Gesamt-Selektionshäufigkeit für M184V- oder M184I-Mutationen war hoch (54 %), dagegen war die Selektion von L74V- (5 %), K65R- (1 %) und Y115F-Mutationen (1 %) weniger häufig. Es wurde gefunden, dass die gleichzeitige Gabe von Zidovudin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Abacavir die Selektionshäufigkeit von L74V- und K65R-Mutationen (mit Zidovudin 0/40, ohne Zidovudin 15/192, 8 %) verringert.

Therapie	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + Lamivudin + NNRTI	Abacavir + Lamivudin + PI (oder PI/Ritonavir)	Total
Patientenzahl	282	1094	909	2285
Zahl virologischer Versager	43	90	158	291
Zahl der Genotypen unter der Therapie	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 %)
TAMs³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

¹ Combivir ist eine fixe Kombination aus Lamivudin und Zidovudin

² Beinhaltet drei nicht-virologische Versager und vier unbestätigte virologische Versager.

³ Zahl der Patienten mit ≥ 1 Thymidin-Analogen-Mutation (TAM).

TAM-Mutationen könnten selektiert werden, wenn Thymidinanaloga mit Abacavir assoziiert sind. In einer Meta-Analyse von sechs klinischen Studien wurden TAMs nicht durch Kombinationen, die Abacavir ohne Zidovudin enthielten, selektiert (0/127), wohl aber durch Kombinationen, die Abacavir und das Thymidinanalogen Zidovudin enthielten (22/86, 26 %).

Resistenz in vivo (vorbehandelte Patienten)

Eine klinisch signifikante Reduktion der Empfindlichkeit auf Abacavir wurde an klinischen Isolaten von Patienten mit unkontrollierter Virusreplikation, die mit anderen Nukleosidinhibitoren vorbehandelt und gegen diese resistent waren, gezeigt. In einer Meta-Analyse von fünf klinischen Studien mit 166 Patienten, in denen Abacavir zur Intensivierung der Therapie hinzugefügt wurde,

hatten 123 (74 %) eine M184V/I-, 50 (30 %) eine T215Y/F-, 45 (27 %) eine M41L-, 30 (18 %) eine K70R- und 25 (15 %) eine D67N-Mutation. K65R-Mutationen traten nicht auf, L74V- und Y115F-Mutationen nur gelegentlich (≤ 3 %). Ein logistisches Regressionsmodell für den prädiktiven Wert des Genotyps (adjustierter Ausgangswert für die Plasma-HIV-1 RNA [vRNA], CD4+-Zellzahl, Zahl und Dauer vorangegangener antiretroviraler Therapien) zeigte, dass die Anwesenheit von 3 oder mehr mit NRTI-Resistenz assoziierter Mutationen mit einem verringerten Ansprechen in Woche 4 ($p = 0,015$) oder 4 oder mehr Mutationen im Median in Woche 24 ($p \leq 0,012$) verbunden war. Darüber hinaus bewirkt der 69-Insertionskomplex oder die Q151M-Mutation, üblicherweise in Kombination mit den Mutationen A62V, V75I, F77L und F116Y gefunden, einen hohen Grad an Resistenz gegen Abacavir.

Reverse-Transkriptase-Mutationen zum Ausgangszeitpunkt	Woche 4 (n = 166)		
	n	Mediane Veränderung von vRNA (\log_{10} c/ml)	Prozent mit < 400 Kopien/ml vRNA
Keine	15	-0,96	40 %
M184V allein	75	-0,74	64 %
Eine beliebige NRTI-Mutation	82	-0,72	65 %
Zwei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	22	-0,82	32 %
Drei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	19	-0,30	5 %
Vier oder mehr NRTI-assozierte Mutationen	28	-0,07	11 %

Phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz

Eine phänotypische Resistenz gegen Abacavir erfordert neben einer M184V- noch mindestens eine weitere Abacavir-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAMs. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTIs allein mit einer M184V- oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. Zidovudin, Didanosin, Stavudin und Tenofovir behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt zur Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Tenofovir, Didanosin und Lamivudin; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Didanosin und Lamivudin. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir und Lamivudin. Eine sachgemäße Anwendung von Abacavir kann durch die derzeit empfohlenen Resistenzalgorithmen erzielt werden.

Eine Kreuzresistenz zwischen Abacavir und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen (z. B. Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogue Reverse-Transkriptase-Hemmer) ist unwahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei erwachsenen antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit 300 mg Ziagen zweimal täglich in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin durchgeführt wurden.

Zweimal tägliche (300 mg) Gabe:

- Nicht vorbehandelte Erwachsene

Bei erwachsenen Patienten, die mit Abacavir in Kombination mit Lamivudin und Zidovudin behandelt wurden, betrug der Anteil jener Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (< 400 Kopien/ml) ca. 70 % (Intent-to-Treat-Analyse nach 48 Wochen); dies war mit einem korrespondierenden Anstieg der CD4-Zellzahl verbunden.

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, klinischen Studie bei Erwachsenen wurde die Kombination aus Abacavir, Lamivudin und Zidovudin mit der Kombination aus Indinavir, Lamivudin und Zidovudin verglichen. Aufgrund des hohen Anteils vorzeitiger Abbrüche (42 % der Patienten beendeten die randomisierte Behandlung bis Woche 48), kann keine definitive Schlussfolgerung in Hinblick auf die Gleichwertigkeit der beiden Therapieregimes in Woche 48 gezogen werden. Obwohl eine vergleichbare antivirale Wirksamkeit im Abacavir- und Indinavir-Arm in Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (≤ 400 Kopien/ml; Intent-to-Treat-Analyse (ITT), 47 % gegenüber 49 %; As-Treated-Analyse (AT), 86 % gegenüber 94 % in der Abacavir- bzw. Indinavir-Kombination) beobachtet wurde, favorisierten die Ergebnisse die Indinavir-Kombination insbesondere in der Untergruppe der Patienten mit einer hohen Viruslast (Ausgangswert mehr als 100 000 Kopien/ml; ITT 46 % versus 55 %; AT 84 % versus 93 % bei Abacavir bzw. Indinavir).

In einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (CNA30024) erhielten 654 HIV-infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten randomisiert entweder Abacavir 300 mg zweimal täglich oder Zidovudin 300 mg zweimal täglich, beide in Kombination mit Lamivudin 150 mg zweimal täglich und Efavirenz 600 mg einmal täglich. Die Dauer der doppelblinden Behandlung betrug mindestens 48 Wochen. In der Intent-to-Treat-Population (ITT) zeigten 70 % der Patienten in der Abacavir-Gruppe ein virologisches Ansprechen mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≤ 50 Kopien/ml in der 48. Woche im Vergleich zu 69 % der Patienten in der Zidovudin-Gruppe (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: 0,8, 95 % KI -6,3; 7,9). In der As-Treated-Analyse (AT) war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen auffälliger (88 % der Patienten in der Abacavir-Gruppe im Vergleich zu 95 % der Patienten in der Zidovudin-Gruppe (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -6,8, 95 % KI -11,8; -1,7)). Jedoch waren beide Analysen mit der Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit zwischen beiden Behandlungsgruppen vereinbar.

ACTG5095 war eine randomisierte (1:1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 1147 antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, in der 3 Behandlungsschemata verglichen wurden: Zidovudin (ZDV), Lamivudin (3TC), Abacavir (ABC) und Efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 32 Wochen zeigte sich die Dreifach-Therapie mit den drei Nukleosiden ZDV/3TC/ABC den beiden anderen Armen als virologisch unterlegen, und zwar unabhängig von der Ausgangsviruslast (< oder > 100 000 Kopien/ml); als virologische Versager (HIV-RNA > 200 Kopien/ml) wurden 26 % der Patienten im ZDV/3TC/ABC-Arm, 16 % im ZDV/3TC/EFV-Arm und 13 % im Vierfach-Kombinations-Arm eingestuft. Nach 48 Wochen betrug die Quote der Patienten mit einer HIV-RNA von < 50 Kopien/ml 63 %, 80 % und 86 % in den Armen mit ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV und ZDV/3TC/ABC/EFV. Das Gremium zur Überwachung der Sicherheitsdaten beendete zu diesem Zeitpunkt den ZDV/3TC/ABC-Arm auf Basis des höheren Anteils an Patienten mit virologischem Versagen. Die verbliebenen Arme wurden verblindet weitergeführt. Nach einer medianen Verlaufsuntersuchung über 144 Wochen wurden 25 % der Patienten im ZDV/3TC/ABC/EFV-Arm und 26 % im ZDV/3TC/EFV-Arm als virologische Versager eingestuft. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten eines virologischen Versagens ($p = 0,73$, Log-Rank-Test) zwischen beiden Armen. In dieser Studie verbesserte die Zugabe von ABC zur ZDV/3TC/EFV-Kombination die Wirksamkeit nicht signifikant.

	ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
32 Wochen	26 %	16 %	13 %

Virologisches Versagen (HIV-RNA > 200 Kopien/ml)	144 Wochen	-	26 %	25 %
Virologischer Erfolg (nach 48 Wochen, HIV-RNA < 50 Kopien/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Vorbehandelte Erwachsene*

Bei erwachsenen Patienten, die eine nicht ausreichend wirksame antiretrovirale Therapie erhielten, konnte die zusätzliche Gabe von Abacavir zu einer Kombinationstherapie einen mäßigen Nutzen zur Reduzierung der Viruslast beitragen (mediane Änderung 0,44 log₁₀ Kopien/ml nach 16 Wochen).

Bei Patienten, die stark mit NRTI vorbehandelt sind, ist die Wirksamkeit von Abacavir sehr gering. Das Ausmaß des Nutzens als Teil einer neuen Kombinationstherapie wird von der Art und der Dauer der vorherigen Behandlung abhängen, die möglicherweise HIV-1-Varianten mit einer Kreuzresistenz gegenüber Abacavir selektiert hat.

Einmal tägliche (600 mg) Gabe:

- *Nicht vorbehandelte Erwachsene*

Die einmal tägliche Gabe von Abacavir wird durch eine 48-wöchige multizentrische, doppelblinde kontrollierte Studie (CNA30021) an 770 HIV-infizierten nicht vorbehandelten Erwachsenen gestützt. Diese waren vor allem asymptomatische, HIV-infizierte Patienten – Centre for Disease Control and Prevention (CDC)-Stadium A. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Abacavir 600 mg einmal täglich oder 300 mg zweimal täglich, in Kombination mit Efavirenz und Lamivudin einmal täglich. Ein vergleichbares klinisches Ansprechen (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -1,7; 95 % KI -8,4; 4,9) wurde für beide Kombinationen beobachtet. Aus diesen Ergebnissen kann mit einer 95%igen Sicherheit geschlossen werden, dass der wahre Unterschied nicht größer als 8,4 % zu Gunsten der zweimal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir einmal täglich gegenüber Abacavir zweimal täglich zu ziehen.

Es war eine niedrige, ähnliche Gesamthäufigkeit an virologischem Versagen (Viruslast > 50 Kopien/ml) in den Behandlungsgruppen sowohl mit einmal täglicher als auch mit zweimal täglicher Dosierung zu beobachten (10 % bzw. 8 %). Bei einer kleinen Fallzahl genotypischer Analysen gab es einen Trend in Richtung einer höheren Rate an NRTI-assoziierten Mutationen in der Gruppe mit einmal täglicher im Vergleich zur Gruppe mit zweimal täglicher Verabreichung. Wegen der begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden. Langzeitdaten mit Abacavir als einmal tägliche Gabe (jenseits von 48 Wochen) sind derzeit begrenzt.

- *Vorbehandelte Erwachsene*

In der Studie CAL30001 erhielten 182 vorbehandelte Patienten mit virologischem Versagen randomisiert entweder die fixe Kombination aus Abacavir/Lamivudin (FDC) einmal täglich oder Abacavir 300 mg zweimal täglich plus Lamivudin 300 mg einmal täglich, in beiden Fällen in Kombination mit Tenofovir und einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, über 48 Wochen. Die Ergebnisse zeigen, dass auf Basis gleichartiger Reduktionen der HIV-1-RNA, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich dem Ausgangswert (AAUCMB, -1,65 log₁₀ Kopien/ml vs. -1,83 log₁₀ Kopien/ml, 95 % KI -0,13; 0,38), die FDC-Gruppe der Gruppe mit Abacavir zweimal täglich nicht unterlegen war. Der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (50 % vs. 47 %) und < 400 Kopien/ml (54 % vs. 57 %) war in den Gruppen vergleichbar (ITT-Population). Da jedoch nur mäßig vorbehandelte

Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden mit einem Ungleichgewicht bezüglich Viruslast zwischen den Studienarmen, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Studie ESS30008 erhielten über 48 Wochen 260 Patienten, deren Erkrankung virologisch erstmals durch ein Behandlungsschema aus Abacavir 300 mg plus Lamivudin 150 mg, beide zweimal täglich in Kombination mit einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer gegeben, unterdrückt wurde, randomisiert entweder das gleiche Behandlungsschema weiter oder wurden auf die Abacavir/Lamivudin-Kombination (FDC) plus einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer umgestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass, auf Basis des Verhältnisses an Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (90 % bzw. 85 %, 95 % KI -2,7; 13,5), die FDC-Gruppe ein ähnliches virologisches Ansprechen (Nicht-Unterlegenheit) wie die Gruppe mit Abacavir und Lamivudin zeigte.

- *Zusätzliche Informationen:*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziagen ist bei einer Reihe von verschiedenen komplexen Arzneimittel-Kombinationen noch nicht völlig beurteilt (besonders in Kombination mit nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern).

Abacavir geht in den Liquor cerebrospinalis über (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde nachgewiesen, dass Abacavir den HIV-1-RNA-Spiegel im Liquor cerebrospinalis senkt. Es wurden jedoch keine Auswirkungen auf die neuropsychologische Leistung beobachtet, nachdem Abacavir an Patienten mit AIDS-Demenz-Komplex verabreicht wurde.

Kinder und Jugendliche:

Ein randomisierter Vergleich von Dosierschemata, unter anderem mit einmal täglicher bzw. zweimal täglicher Einnahme von Abacavir und Lamivudin, wurde innerhalb einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten durchgeführt. 1206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß der Dosierungsempfehlungen in den Behandlungsleitlinien der Weltgesundheitsorganisation („*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*“, 2006). Nach 36 Wochen unter einem Regime mit zweimal täglich Abacavir und Lamivudin wurden 669 geeignete Patienten randomisiert, mindestens 96 Wochen lang entweder mit der zweimal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine einmal tägliche Dosierung von Abacavir und Lamivudin umzustellen. Klinische Daten zu Kindern unter einem Jahr gibt es aus dieser Studie nicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle unten zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen basierend auf HIV-1-RNA im Plasma von weniger als 80 Kopien/ml zu Woche 48 und Woche 96 in der ARROW-Studie mit Randomisierung von einmal täglich versus zweimal täglich Abacavir + Lamivudin (Auswertung nach beobachteten Werten)

	Zweimal täglich N (%)	Einmal täglich N (%)
Woche 0 (Nach \geq 36 Wochen in Behandlung)		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % bis +1,9 %), p = 0,16	
Woche 48		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % bis +5,2 %), p = 0,65	
Woche 96		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko-Differenz (einmal versus zweimal täglich)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % bis +4,7 %), p = 0,52	

Für die Gruppe mit der einmal täglichen Dosierung von Abacavir + Lamivudin wurde gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12 % denen der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung nicht unterlegen waren. Dies gilt für den primären Endpunkt von < 80 Kopien/ml zu Woche 48 sowie zu Woche 96 (sekundärer Endpunkt) und für alle anderen getesteten Grenzwerte (< 200 Kopien/ml, < 400 Kopien/ml, < 1 000 Kopien/ml), die alle gut in diese Nichtunterlegenheitsspanne fielen. Subgruppenanalysen zur Prüfung auf Heterogenität zwischen einmal versus zweimal täglicher Dosierung zeigten bei Randomisierung keine signifikanten Effekte von Geschlecht, Alter oder Viruslast. Das Ergebnis stützt eine Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Analyseverfahren.

In einer separaten Studie zum Vergleich der unverblindeten NRTI-Kombinationen (mit und ohne verblindetem Nelfinavir) wies ein größerer Anteil der mit Abacavir und Lamivudin (71 %) oder Abacavir und Zidovudin (60 %) behandelten Kinder nach 48 Wochen \leq 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf als bei denjenigen, die mit Lamivudin und Zidovudin (47 %) behandelt wurden [p = 0,09, ITT-Analyse]. Gleichermaßen wies ein größerer Anteil der Kinder, die mit Abacavir-enthaltenden Kombinationen behandelt wurden, nach 48 Wochen \leq 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (53 %, 42 % bzw. 28 %, p = 0,07).

In einer Pharmakokinetikstudie (PENTA 15) wechselten vier virologisch kontrollierte Patienten im Alter von unter 12 Monaten von einer zweimal täglichen Einnahme einer Lösung zum Einnehmen mit Abacavir plus Lamivudin auf ein einmal tägliches Regime. Zu Woche 48 wiesen drei Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast auf und ein Patient wies 900 HIV-RNA-Kopien/ml im Plasma auf. Bei diesen Patienten wurden keine Sicherheitsbedenken gesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Abacavir schnell und gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oralem Abacavir bei Erwachsenen liegt bei ca. 83 %. Nach oraler Verabreichung beträgt die

mittlere Dauer (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration von Abacavir ungefähr 1,5 Stunden für die Tablette und ungefähr 1 Stunde für die Lösung.

Es wurden keine Unterschiede zwischen der AUC für Tabletten und Lösung beobachtet. Im therapeutischen Dosierungsbereich betragen die mittleren C_{max} - und C_{min} -Werte (Variationskoeffizient) von Abacavir im Steady State nach einer Dosis von 300 mg zweimal täglich ungefähr 3,00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %) bzw. 0,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (99 %). Der mittlere AUC-Wert (Variationskoeffizient) über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden beträgt 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %), entsprechend einer AUC von ungefähr 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ über den Tag. Der C_{max} -Wert für die Lösung zum Einnehmen ist geringfügig höher als für die Tabletten. Nach einer Dosis von 600 mg Abacavir in Form von Tabletten betragen der mittlere C_{max} -Wert (Variationskoeffizient) 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28 %) und der mittlere AUC_{∞} -Wert (Variationskoeffizient) 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %).

Nahrungsmittel verzögern die Resorption und erniedrigen C_{max} , beeinflussen aber nicht die Gesamt-Plasmakonzentration (AUC). Daher kann Ziagen unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung betrug das scheinbare Verteilungsvolumen ungefähr 0,8 l/kg, was darauf hinweist, dass Abacavir frei in die Körpergewebe penetriert.

Studien bei HIV-infizierten Patienten zeigten eine gute Penetration von Abacavir in den Liquor cerebrospinalis, wobei das Verhältnis Liquor cerebrospinalis zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % lag. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9-fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oder 0,26 μmol , wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich verabreicht wurde.

In-vitro-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigen, dass Abacavir bei therapeutischer Konzentration nur geringfügig bis mäßig (~49 %) an humanes Plasmaprotein bindet. Dies weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung hin.

Biotransformation

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2 % der verabreichten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Die primären Stoffwechselwege beim Menschen führen über die Alkoholdehydrogenase und Glucuronidierung zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids, auf die ungefähr 66 % der verabreichten Dosis entfallen. Diese Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir zweimal täglich gibt es keine signifikante Akkumulierung von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem in den Urin. Ca. 83 % einer verabreichten Abacavir-Dosis werden in Form von Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In einer Studie an 20 HIV-infizierten Patienten, die Abacavir 300 mg zweimal täglich erhalten hatten, betrug nach Gabe von nur einer 300 mg Dosis vor Beginn des 24-Stunden-Messzeitraums die intrazelluläre terminale Halbwertszeit von Carbovir-TP im Steady-State im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Im Vergleich betrug die Plasma-Halbwertszeit von Abacavir 2,6 Stunden in der gleichen Studie. In einer Crossover-Studie mit 27 HIV-infizierten Patienten waren die intrazellulären Carbovir-TP-Spiegel unter dem Dosisschema von 600 mg Abacavir einmal täglich höher ($AUC_{24,ss}$

+ 32 %; $C_{\max 24,ss}$ + 99 % und C_{trough} + 18 %) im Vergleich zum Dosisschema von 300 mg Abacavir zweimal täglich. Insgesamt stützen diese Daten die Anwendung von 600 mg Abacavir einmal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abacavir einmal täglich in einer Zulassungsstudie belegt (CNA30021 – siehe Abschnitt 5.1 Klinische Erfahrung).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten; der mediane AUC-Wert (Bereich) lag bei 24,1 (10,4 bis 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Die Ergebnisse zeigten im Mittel (90 % KI) einen 1,89-fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58-fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine bestimmte Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu geben. Abacavir wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert in den Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daher ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht notwendig. Aufgrund der begrenzten Erfahrung sollte die Anwendung von Ziagen bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Entsprechend den Daten von klinischen Studien bei Kindern wird Abacavir schnell und gut aus einer Lösung zum Einnehmen und aus Tabletten resorbiert. Es wurde gezeigt, dass gleiche Abacavir-Plasmawerte erreicht werden, wenn die beiden Darreichungsformen in der gleichen Dosis angewendet werden. Kinder, die Abacavir Lösung zum Einnehmen gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten Abacavir-Plasmawerte ähnlich denen bei Erwachsenen. Kinder, die Abacavir Tabletten gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten höhere Abacavir-Plasmawerte als Kinder, die eine Lösung zum Einnehmen erhielten, da mit Tabletten höhere mg/kg-Dosen angewendet werden.

Es sind nur unzureichende Sicherheitsdaten verfügbar, um die Anwendung von Abacavir bei Kindern unter 3 Monaten empfehlen zu können. Die begrenzt zur Verfügung stehenden Daten deuten darauf hin, dass eine Dosis der Lösung zum Einnehmen von 2 mg/kg Körpergewicht bei Neugeborenen, die jünger als 30 Tage sind, zu ähnlichen oder höheren AUC-Werten führt wie eine Dosis der Lösung zum Einnehmen von 8 mg/kg Körpergewicht bei älteren Kindern.

Die pharmakokinetischen Daten stammen aus drei pharmakokinetischen Studien (PENTA 13, PENTA 15 und PK-Substudie der ARROW-Studie), an denen Kinder unter 12 Jahren teilnahmen. Die Daten sind in der Tabelle unten dargestellt.

Zusammenfassung der Plasma-Abacavir-AUC₍₀₋₂₄₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) im „Steady State“ und statistische Vergleiche der einmal und zweimal täglichen Einnahme jeweils innerhalb der Studien

Studie	Altersgruppe	Abacavir 16 mg/kg einmal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Abacavir 8 mg/kg zweimal tägliche Dosierung Geometrischer Mittelwert (95 % KI)	Vergleich von einmal versus zweimal täglich Verhältnis der Mittelwerte nach der generalisierten Kleinste- Quadrate-Methode (GLS) (90 % KI)
ARROW PK Substudie Teil 1	3 bis 12 Jahre (N = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
PENTA 13	2 bis 12 Jahre (N = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 bis 36 Monate (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

In der Studie PENTA 15 betrug der geometrische Mittelwert der Plasma-Abacavir-AUC₍₀₋₂₄₎ (95 % KI) bei den vier Patienten im Alter von unter 12 Monaten, die von einem zweimal täglichen auf ein einmal tägliches Dosierschema wechselten (siehe Abschnitt 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg·h/ml für die einmal tägliche Dosierung und 12,7 (6,52; 24,6) µg·h/ml für die zweimal tägliche Dosierung.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abacavir wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber *in vitro* eine Aktivität im Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten, im Maus-Lymphom-Test und *in vivo* im Mikrokern-Test. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Aktivität anderer Nukleosidanaloga überein. Die Ergebnisse zeigen, dass Abacavir sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in hohen Konzentrationen ein niedriges Potenzial aufweist, chromosomale Schäden zu verursachen.

Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7-fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obgleich das karzinogene Potenzial für den Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

In präklinischen Studien zur Toxizität zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet.

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Verabreichung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 24-fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht bestimmt.

In Studien zur Reproduktion trat eine toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen auf. Diese Befunde beinhalteten ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse in Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Abacavir keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol-Lösung 70 % (E420)
Saccharin-Natrium
Natriumcitrat
Wasserfreie Citronensäure
Methyl(4-hydroxybenzoat) (E218)
Propyl(4-hydroxybenzoat) (E216)
Propylenglycol (E1520)
Maltodextrin
Milchsäure
Triacetin
Künstliches Erdbeer- und Bananenaroma
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ziagen Lösung zum Einnehmen wird in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die mit einem kindersicheren Verschluss versehen sind und 240 ml Lösung zum Einnehmen enthalten, geliefert.

Die Packung enthält außerdem einen Spritzen-Adapter aus Polyethylen und eine 10 ml Dosierspritze, die aus einem Polypropylen-Zylinder (mit ml-Graduierung) und einem Polyethylen-Kolben besteht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Ein Kunststoffadapter und eine Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund werden zur exakten Dosierung mitgeliefert. Der Adapter wird auf den Flaschenhals aufgesetzt und die Dosierspritze daran befestigt. Die Flasche wird umgedreht und das entsprechende Volumen entnommen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/112/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Filmtabletten:

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

Lösung zum Einnehmen:

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen für die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der Liste der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziagen 300 mg Filmtabletten
Abacavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Abacavir (als Sulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten mit Bruchkerbe

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Entnehmen Sie den beiliegenden Patientenpass, dieser enthält wichtige Sicherheitsinformationen.

ACHTUNG! Wenden Sie sich bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion SOFORT an Ihren Arzt.

„Hier ziehen“ (an beigefügtem Patientenpass)

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijkstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/112/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ziagen 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BESCHRIFTUNG DER BLISTERFOLIE - TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziagen 300 mg Filmtabletten

Abacavir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

TEXT FÜR DEN PATIENTENPASS

SEITE 1

WICHTIG - PATIENTENPASS
ZIAGEN (Abacavir) Filmtabletten
Tragen Sie diese Karte immer bei sich.

Da Ziagen Abacavir enthält, können einige Patienten, die Ziagen einnehmen, möglicherweise eine Überempfindlichkeitsreaktion (schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese kann **lebensbedrohlich** werden, wenn Ziagen weiterhin eingenommen wird. **SETZEN SIE SICH SOFORT MIT IHREM ARZT IN VERBINDUNG, damit er entscheiden kann, ob Sie die Therapie mit Ziagen absetzen müssen, wenn:**

- 1) Sie einen Hautausschlag bekommen ODER
- 2) Sie aus mindestens ZWEI der folgenden Gruppen eines oder mehrere Symptome (Beschwerden) entwickeln
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Wenn Sie Ziagen aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **NEHMEN SIE NIE WIEDER** Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Kivexa, Trizivir oder Triumeq) ein, da es **innerhalb von Stunden** zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall oder zum Tod kommen kann.

(siehe Rückseite dieser Karte)

SEITE 2

Wenn Sie den Eindruck haben, dass sich bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Ziagen entwickelt, setzen Sie sich bitte sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung. Notieren Sie sich hier den Namen und die Anschrift Ihres behandelnden Arztes:

Arzt: Tel.:

Wenn Ihr Arzt nicht erreichbar ist, müssen Sie sofort nach einer anderen Möglichkeit suchen, ärztlichen Rat einzuholen (z. B. die Notfallambulanz des nächstgelegenen Krankenhauses).

Für allgemeine Anfragen zu Ziagen wenden Sie sich bitte anTel.:.....
(Name und Telefon-Nummer des örtlichen Vertreters)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – LÖSUNG ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Abacavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Abacavir (als Sulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem: Sorbitol (340 mg/ml, E420), Methyl(4-hydroxybenzoat) (E218), Propyl(4-hydroxybenzoat) (E216) und Propylenglycol (E1520). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

240 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Entnehmen Sie den beiliegenden Patientenpass, dieser enthält wichtige Sicherheitsinformationen.

ACHTUNG! Wenden Sie sich bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion SOFORT an Ihren Arzt.

„Hier ziehen“ (an beigefügtem Patientenpass)

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

2 Monate nach Anbruch verwerfen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/112/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ziagen 20 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT – LÖSUNG ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Abacavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Abacavir (als Sulfat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem: Sorbitol (340 mg/ml, E420), Methyl(4-hydroxybenzoat) (E218), Propyl(4-hydroxybenzoat) (E216) und Propylenglycol (E1520). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

240 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

2 Monate nach Anbruch verwerfen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/112/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

TEXT FÜR DEN PATIENTENPASS

SEITE 1

WICHTIG - PATIENTENPASS
ZIAGEN (Abacavir) Lösung zum Einnehmen
Tragen Sie diese Karte immer bei sich.

Da Ziagen Abacavir enthält, können einige Patienten, die Ziagen einnehmen, möglicherweise eine Überempfindlichkeitsreaktion (schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese kann **lebensbedrohlich** werden, wenn Ziagen weiterhin eingenommen wird. **SETZEN SIE SICH SOFORT MIT IHREM ARZT IN VERBINDUNG**, damit er entscheiden kann, ob Sie die Therapie mit Ziagen absetzen müssen, wenn:

- 1) Sie einen Hautausschlag bekommen ODER
- 2) Sie aus mindestens **ZWEI** der folgenden Gruppen eines oder mehrere Symptome (Beschwerden) entwickeln
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Wenn Sie Ziagen aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **NEHMEN SIE NIE WIEDER** Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Kivexa, Trizivir oder Triumeq) ein, da es **innerhalb von Stunden** zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall oder zum Tod kommen kann.

(siehe Rückseite dieser Karte)

SEITE 2

Wenn Sie den Eindruck haben, dass sich bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Ziagen entwickelt, setzen Sie sich bitte sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung. Notieren Sie sich hier den Namen und die Anschrift Ihres behandelnden Arztes:

Arzt: Tel.:.....

Wenn Ihr Arzt nicht erreichbar ist, müssen Sie sofort nach einer anderen Möglichkeit suchen, ärztlichen Rat einzuholen (z. B. die Notfallambulanz des nächstgelegenen Krankenhauses).

Für allgemeine Anfragen zu Ziagen wenden Sie sich bitte anTel.:.....
(Name und Telefon-Nummer des örtlichen Vertreters)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ZIAGEN 300 mg Filmtabletten

Abacavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

WICHTIGE INFORMATION — Überempfindlichkeitsreaktionen

Ziagen enthält Abacavir (das auch ein Wirkstoff in Arzneimitteln wie **Kivexa**, **Triumeq** und **Trizivir** ist). Einige Personen, die Abacavir einnehmen, können möglicherweise eine **Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann, wenn sie Abacavir-haltige Arzneimittel weiterhin einnehmen.

Sie müssen die gesamte Information unter „Überempfindlichkeitsreaktionen“ im Kasten im Abschnitt 4 sorgfältig lesen.

Die Ziagen-Packung enthält einen **Patientenpass**, der Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Abacavir aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ziagen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ziagen beachten?
3. Wie ist Ziagen einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ziagen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ziagen und wofür wird es angewendet?

Ziagen wird zur Behandlung der HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion eingesetzt.

Ziagen enthält den Wirkstoff Abacavir. Abacavir gehört zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die *nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)* genannt werden.

Ziagen kann Ihre HIV-Infektion nicht vollständig heilen; es senkt die Viruslast in Ihrem Körper und hält sie auf einem niedrigen Wert. Es steigert auch die CD4-Zellzahl in Ihrem Blut. CD4-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die Ihrem Körper beim Kampf gegen Infektionen helfen.

Nicht jeder spricht gleich auf die Behandlung mit Ziagen an. Ihr Arzt wird die Wirksamkeit Ihrer Behandlung überwachen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ziagen beachten?

Ziagen darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Abacavir (oder ein anderes Arzneimittel, das Abacavir enthält – z. B. **Trizivir**, **Triumeq** oder **Kivexa**) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Lesen Sie alle Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen im Abschnitt 4 sorgfältig durch.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass dies bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Einige Personen, die Ziagen zur Behandlung ihrer HIV-Infektion einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Sie sollten sich dieser zusätzlichen Risiken bewusst sein:

- wenn Sie eine **mittelgradige oder schwere Lebererkrankung** haben
- wenn Sie jemals eine **Lebererkrankung** hatten, einschließlich einer Hepatitis B oder C
- wenn Sie stark **übergewichtig** sind (insbesondere wenn Sie weiblichen Geschlechts sind)
- wenn Sie eine **schwere Nierenerkrankung** haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft. In diesen Fällen können zusätzliche Kontrolluntersuchungen einschließlich Blutkontrollen bei Ihnen erforderlich sein, solange Sie Ihr Arzneimittel einnehmen. **Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Selbst Patienten, die kein HLA-B*5701-Gen haben, können dennoch eine

Überempfindlichkeitsreaktion (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln.

Lesen Sie alle Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage sorgfältig durch.

Herzinfarktisiko

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Abacavir das Herzinfarktisiko erhöhen kann.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Herzen haben, rauchen oder an Krankheiten leiden, die das Risiko für Herzerkrankungen erhöhen, zum Beispiel hoher Blutdruck oder Diabetes. Setzen Sie Ziagen nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie angewiesen, dies zu tun.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Ziagen einnehmen.

Lesen Sie die Information unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Einnahme von Ziagen zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, während Sie Ziagen einnehmen.

Wechselwirkungen einiger Arzneimittel mit Ziagen

Zu diesen gehören:

- **Phenytoin**, zur Behandlung von **Epilepsien**.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Phenytoin einnehmen. Ihr Arzt kann eine engmaschigere Überwachung für erforderlich halten, während Sie Ziagen einnehmen.
- **Methadon**, zur **Heroinsubstitution**. Abacavir erhöht die Geschwindigkeit, mit der Methadon aus Ihrem Körper entfernt wird. Wenn Sie Methadon einnehmen, werden Sie auf Anzeichen von

Entzugssymptomen hin untersucht werden. Gegebenenfalls muss Ihre Methadon-Dosis angepasst werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Methadon einnehmen.

- **Riociguat**, zur Behandlung von **Bluthochdruck in den Blutgefäßen** (den Lungenarterien), die Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Dosis von Riociguat reduzieren, da Abacavir den Blutspiegel von Riociguat erhöhen kann.

Schwangerschaft

Ziagen wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Ziagen und ähnliche Arzneimittel können Nebenwirkungen bei ungeborenen Kindern hervorrufen. Wenn Sie Ziagen während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

Stillzeit

Bei HIV-positiven Frauen **wird** das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Die Inhaltsstoffe von Ziagen können in geringen Mengen ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, es sei denn, Sie fühlen sich hierzu in der Lage.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ziagen Tabletten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ziagen einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie die Tabletten mit etwas Wasser ein. Ziagen kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Falls Sie die Tablette(n) nicht schlucken können, können Sie diese auch zerkleinern, mit einer kleinen Menge an Nahrung oder Flüssigkeit vermischen und die gesamte Dosis unmittelbar danach einnehmen.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt

Ziagen hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten. Es ist erforderlich, dass Sie Ziagen regelmäßig jeden Tag einnehmen, um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu verhindern. Es können nach wie vor andere Infektionen oder Erkrankungen, die mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, auftreten.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Ziagen nicht, ohne vorher den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben.

Wie viel Ziagen ist einzunehmen?

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die übliche Dosis an Ziagen beträgt 600 mg am Tag. Diese kann entweder in Form einer 300 mg-Tablette zweimal täglich oder in Form von zwei 300 mg-Tabletten einmal täglich eingenommen werden.

Kinder ab einem Alter von einem Jahr mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg

Die zu verabreichende Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht Ihres Kindes. Die empfohlene Dosis ist:

- **Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg und weniger als 25 kg:** Die übliche Dosis an Ziagen beträgt 450 mg am Tag. Diese kann nach Anweisung des Arztes entweder als eine Dosis von 150 mg (eine halbe Tablette) am Morgen und eine Dosis von 300 mg (eine ganze Tablette) am Abend oder als einmal tägliche Dosis von 450 mg (eineinhalb Tabletten) eingenommen werden.
- **Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und weniger als 20 kg:** Die übliche Dosis an Ziagen beträgt 300 mg am Tag. Diese kann nach Anweisung des Arztes entweder als eine zweimal tägliche Dosis von 150 mg (eine halbe Tablette) oder als eine einmal tägliche Dosis von 300 mg (eine ganze Tablette) eingenommen werden.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Zur Behandlung von Kindern im Alter von über 3 Monaten mit einem Gewicht von weniger als 14 kg und Patienten, bei denen eine Verringerung der Dosis notwendig ist oder die keine Tabletten einnehmen können, steht auch eine Lösung zum Einnehmen (20 mg Abacavir/ml) zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge von Ziagen eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel Ziagen eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder nehmen Sie mit der nächsten Notfalleinrichtung Kontakt auf, um weiteren Rat einzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Ziagen vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie daran denken, ein. Setzen Sie dann die Einnahme wie vorher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Es ist wichtig, Ziagen regelmäßig einzunehmen, da eine unregelmäßige Einnahme das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion erhöhen kann.

Wenn Sie die Einnahme von Ziagen abbrechen

Falls Sie die Einnahme von Ziagen aus irgendeinem Grund unterbrochen haben — besonders wenn Sie der Meinung waren, Nebenwirkungen oder auch eine andere Erkrankung zu bekommen:

Suchen Sie vor einer erneuten Einnahme unbedingt Ihren Arzt auf. Ihr Arzt wird überprüfen, ob die bei Ihnen aufgetretenen Symptome auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sein könnten. Wenn Ihr Arzt meint, dass ein möglicher Zusammenhang besteht, **wird er Sie anweisen, nie wieder Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Triumeq, Trizivir oder Kivexa) einzunehmen.** Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisung befolgen.

Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ziagen erneut einzunehmen, können Sie gebeten werden, Ihre ersten Dosen in einer Einrichtung einzunehmen, wo eine rasche medizinische Hilfe, falls erforderlich, gewährleistet ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird

Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie wegen einer HIV-Infektion behandelt werden, kann man nicht immer mit Sicherheit sagen, ob ein aufgetretenes Symptom eine durch Ziagen oder durch andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel bedingte Nebenwirkung ist, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht wird. **Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Veränderungen Ihres Gesundheitszustandes informieren.**

Selbst Patienten, die kein HLA-B*5701-Gen haben, können dennoch eine **Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese Reaktion wird in dieser Packungsbeilage im Abschnitt „Überempfindlichkeitsreaktionen“ beschrieben. **Es ist sehr wichtig, dass Sie die Information über diese schwerwiegende Reaktion lesen und verstehen.**

Neben den für Ziagen aufgeführten Nebenwirkungen können sich auch andere Begleiterkrankungen unter einer HIV-Kombinationstherapie entwickeln.

Es ist wichtig, dass Sie die weiter unten stehenden Informationen in dieser Packungsbeilage unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ lesen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Ziagen enthält Abacavir (das auch ein Wirkstoff in Arzneimitteln wie **Kivexa, Triumeq und Trizivir** ist). Abacavir kann eine schwerwiegende, als Überempfindlichkeitsreaktion bekannte allergische Reaktion auslösen.

Diese Überempfindlichkeitsreaktionen traten häufiger bei Personen auf, die Abacavir-haltige Arzneimittel einnehmen.

Bei wem können diese Reaktionen auftreten?

Jeder, der Ziagen einnimmt, kann eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann, wenn Ziagen weiterhin eingenommen wird.

Bei Ihnen kann sich mit höherer Wahrscheinlichkeit eine solche Reaktion entwickeln, wenn Sie Träger eines Gens namens **HLA-B*5701** sind (Sie können diese Reaktion aber auch entwickeln, wenn Sie nicht Träger dieses Gens sind). Sie müssen vor Verschreibung von Ziagen auf das Vorhandensein dieses Gens getestet werden. **Falls Ihnen bekannt ist, dass Sie Träger dieses Gens sind, sollten Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Ziagen informieren.**

In einer klinischen Studie entwickelten etwa 3 bis 4 von 100 Patienten, die mit Abacavir behandelt wurden und die kein HLA-B*5701-Gen hatten, eine Überempfindlichkeitsreaktion.

Welche Symptome können auftreten?

Die häufigsten Symptome sind:

- **Fieber** (erhöhte Körpertemperatur) und **Hautausschlag**.

Andere häufige Symptome sind:

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauch(Magen-)schmerzen, starke Müdigkeit.

Weitere Symptome sind:

Gelenk- und Muskelschmerzen, Nackenschwellung, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, Husten, gelegentliche Kopfschmerzen, Augenentzündungen (Bindehautentzündung), Geschwüre im Mund, niedriger Blutdruck, Kribbeln oder Taubheit der Hände oder Füße.

Wann können diese Symptome auftreten?

Überempfindlichkeitsreaktionen können zu jeder Zeit während der Behandlung mit Ziagen auftreten, treten aber gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Behandlung auf.

Wenn Sie ein Kind betreuen, das mit Ziagen behandelt wird, ist es wichtig, dass Sie die Informationen zu möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen verstehen. Wenn Ihr Kind die unten beschriebenen Symptome bekommt, ist es lebenswichtig, dass Sie die unten stehenden Anweisungen befolgen.

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung:

- 1) wenn Sie einen Hautausschlag bekommen ODER**
- 2) wenn Sie Symptome aus mindestens 2 der folgenden Gruppen entwickeln:**
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Ihr Arzt kann Sie anweisen, die Einnahme von Ziagen abzubrechen.

Wenn Sie Ziagen abgesetzt haben

Wenn Sie Ziagen aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **nehmen Sie NIE WIEDER Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Kivexa) ein.** Sollten Sie dies dennoch tun, kann es innerhalb von Stunden zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall kommen, der zum Tod führen kann.

Wenn Sie die Einnahme von Ziagen aus irgendeinem Grund abgebrochen haben - insbesondere, wenn Sie der Meinung waren, Nebenwirkungen oder eine andere Erkrankung zu bekommen:

Sprechen Sie vor einer erneuten Einnahme mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird überprüfen, ob die bei Ihnen aufgetretenen Symptome auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sein könnten. Wenn Ihr Arzt meint, dass ein möglicher Zusammenhang besteht, **wird er Sie anweisen, nie wieder Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Kivexa) einzunehmen.** Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisung befolgen.

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die wieder mit der Einnahme von Abacavir begonnen haben, die aber vor Absetzen von Abacavir nur eines der im Patientenpass aufgeführten Symptome zeigten.

Patienten, die in der Vergangenheit Abacavir-haltige Arzneimittel eingenommen hatten ohne Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion zu zeigen, haben sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt, nachdem sie wieder begonnen haben, diese Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ziagen erneut einzunehmen, können Sie gebeten werden, Ihre ersten Dosen in einer Einrichtung einzunehmen, wo eine rasche medizinische Hilfe, falls erforderlich, gewährleistet ist.

Falls Sie überempfindlich gegen Ziagen sind, bringen Sie alle Ihre restlichen Ziagen Filmtabletten zur sicheren Entsorgung zurück. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Ziagen-Packung enthält einen **Patientenpass**, der Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10** betreffen.

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Durchfall

- Appetitlosigkeit
- Müdigkeit, Kraftlosigkeit
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- Hautausschlag

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 1 000** betreffen.

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10 000** betreffen.

- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben (zentrale dunkle Flecken umgeben von einer helleren Fläche mit einem dunkel eingesäumten Ring) aussieht (*Erythema multiforme*)
- ausgedehnter Hautausschlag mit Bläschen und Hautablösung, besonders um den Mund, die Nase, die Augen und die Geschlechtsorgane herum (*Stevens-Johnson-Syndrom*), sowie eine schwerere Form mit Hautablösungen bei mehr als 30 % der Körperoberfläche (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Laktatazidose (erhöhte Milchsäurewerte im Blut)

Informieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit Ziagen kann andere Erkrankungen während der HIV-Behandlung hervorrufen.

Symptome einer Infektion und Entzündung

Alte Infektionen können wieder aufflammen

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und können daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen entwickeln (*opportunistische Infektionen*). Wenn diese Personen mit der Behandlung beginnen, können alte, versteckte Infektionen wieder aufflammen und Anzeichen und Symptome einer Entzündung verursachen. Diese Symptome werden wahrscheinlich durch die Verbesserung der körpereigenen Immunantwort verursacht, da der Körper versucht, diese Infektionen zu bekämpfen. Zu den Symptomen zählen in der Regel **Fieber** und u. a.:

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Atemschwierigkeiten

In seltenen Fällen kann das stärker gewordene Immunsystem auch gesundes Körpergewebe angreifen (*Autoimmunerkrankungen*). Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten. Zu den Symptomen können zählen:

- Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) oder Zittern
- Übermäßige Unruhe und Bewegung (Hyperaktivität)
- Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt.

Wenn bei Ihnen irgendwelche Symptome einer Infektion unter der Behandlung mit Ziagen auftreten:

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ohne Anweisung Ihres Arztes ein.

Sie können Probleme mit Ihren Knochen haben

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine als *Osteonekrose* bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung können Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens absterben. Diese Erkrankung können Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit bekommen:

- wenn sie eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum einnehmen
- wenn sie zusätzlich antientzündliche Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- wenn sie Alkohol trinken
- wenn ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn sie übergewichtig sind.

Anzeichen einer Osteonekrose können sein:

- Gelenksteife
- Gelenksbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

Informieren Sie Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ziagen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ziagen enthält

Der Wirkstoff in jeder Ziagen Filmtablette mit Bruchkerbe ist Abacavir 300 mg (als Sulfat).

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Magnesiumstearat und hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid im Tablettenkern. Der Filmüberzug enthält Triacetin, Hypromellose, Titandioxid, Polysorbat 80 und Eisen(III)-hydroxid-oxid.

Wie Ziagen aussieht und Inhalt der Packung

Ziagen Filmtabletten sind auf beiden Seiten mit der Prägung „GX 623“ versehen. Die Tabletten mit Bruchkerbe sind gelb und kapselförmig und in Blisterpackungen mit 60 Filmtabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ZIAGEN 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen Abacavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

WICHTIGE INFORMATION — Überempfindlichkeitsreaktionen

Ziagen enthält Abacavir (das auch ein Wirkstoff in Arzneimitteln wie **Kivexa**, **Triumeq** und **Trizivir** ist). Einige Personen, die Abacavir einnehmen, können möglicherweise eine **Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann, wenn sie Abacavir-haltige Arzneimittel weiterhin einnehmen.

Sie müssen die gesamte Information unter „Überempfindlichkeitsreaktionen“ im Kasten im Abschnitt 4 sorgfältig lesen.

Die Ziagen-Packung enthält einen **Patientenpass**, der Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Abacavir aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ziagen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ziagen beachten?
3. Wie ist Ziagen einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ziagen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ziagen und wofür wird es angewendet?

Ziagen wird zur Behandlung der HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion eingesetzt.

Ziagen enthält den Wirkstoff Abacavir. Abacavir gehört zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die *nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)* genannt werden.

Ziagen kann Ihre HIV-Infektion nicht vollständig heilen; es senkt die Viruslast in Ihrem Körper und hält sie auf einem niedrigen Wert. Es steigert auch die CD4-Zellzahl in Ihrem Blut. CD4-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die Ihrem Körper beim Kampf gegen Infektionen helfen.

Nicht jeder spricht gleich auf die Behandlung mit Ziagen an. Ihr Arzt wird die Wirksamkeit Ihrer Behandlung überwachen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ziagen beachten?

Ziagen darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie **allergisch** (*überempfindlich*) gegen Abacavir (oder ein anderes Arzneimittel, das Abacavir enthält – z. B. **Triumeq**, **Trizivir** oder **Kivexa**) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Lesen Sie alle Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen im Abschnitt 4 sorgfältig durch.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass dies bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Einige Personen, die Ziagen zur Behandlung ihrer HIV-Infektion einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Sie sollten sich dieser zusätzlichen Risiken bewusst sein:

- wenn Sie eine **mittelgradige oder schwere Lebererkrankung** haben
- wenn Sie jemals eine **Lebererkrankung** hatten, einschließlich einer Hepatitis B oder C
- wenn Sie stark **übergewichtig** sind (insbesondere wenn Sie weiblichen Geschlechts sind)
- wenn Sie eine **schwere Nierenerkrankung** haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft. In diesen Fällen können zusätzliche Kontrolluntersuchungen einschließlich Blutkontrollen bei Ihnen erforderlich sein, solange Sie Ihr Arzneimittel einnehmen. **Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Selbst Patienten, die kein HLA-B*5701-Gen haben, können dennoch eine

Überempfindlichkeitsreaktion (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln.

Lesen Sie alle Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage sorgfältig durch.

Herzinfarktisiko

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Abacavir das Herzinfarktisiko erhöhen kann.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Herzen haben, rauchen oder an Krankheiten leiden, die das Risiko für Herzerkrankungen erhöhen, zum Beispiel hoher Blutdruck oder Diabetes. Setzen Sie Ziagen nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie angewiesen, dies zu tun.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Ziagen einnehmen.

Lesen Sie die Information unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Einnahme von Ziagen zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, während Sie Ziagen einnehmen.

Wechselwirkungen einiger Arzneimittel mit Ziagen

Zu diesen gehören:

- **Phenytoin**, zur Behandlung von **Epilepsien**.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Phenytoin einnehmen. Ihr Arzt kann eine engmaschigere Überwachung für erforderlich halten, während Sie Ziagen einnehmen.
- **Methadon**, zur **Heroinsubstitution**. Abacavir erhöht die Geschwindigkeit, mit der Methadon aus Ihrem Körper entfernt wird. Wenn Sie Methadon einnehmen, werden Sie auf Anzeichen von

Entzugssymptomen hin untersucht werden. Gegebenenfalls muss Ihre Methadon-Dosis angepasst werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Methadon einnehmen.

- **Riociguat**, zur Behandlung von **Bluthochdruck in den Blutgefäßen** (den Lungenarterien), die Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Dosis von Riociguat reduzieren, da Abacavir den Blutspiegel von Riociguat erhöhen kann.

Schwangerschaft

Ziagen wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Ziagen und ähnliche Arzneimittel können Nebenwirkungen bei ungeborenen Kindern hervorrufen. Wenn Sie Ziagen während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

Stillzeit

Bei HIV-positiven Frauen **wird** das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Die Inhaltsstoffe von Ziagen können in geringen Mengen ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, es sei denn, Sie fühlen sich hierzu in der Lage.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ziagen Lösung zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel enthält den Süßstoff Sorbitol (ca. 5 g in jeder 15 ml-Dosis), der eine schwach abführende Wirkung hat. Arzneimittel, die Sorbitol enthalten, sollten nicht eingenommen werden, wenn Sie an einer angeborenen Fruktoseunverträglichkeit leiden. Der Brennwert von Sorbitol beträgt 2,6 kcal/g.

Ziagen enthält außerdem Konservierungsmittel (*Parahydroxybenzoate*), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ziagen Lösung zum Einnehmen enthält 50 mg/ml Propylenglycol. Bei Einnahme gemäß den Dosierungsempfehlungen enthält jede 15 ml-Dosis ungefähr 750 mg Propylenglycol.

- Wenn Ihr Kind jünger als 5 Jahre ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere, wenn Ihr Kind gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

3. Wie ist Ziagen einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ziagen kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt

Ziagen hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten. Es ist erforderlich, dass Sie Ziagen regelmäßig jeden Tag einnehmen, um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu verhindern. Es können nach wie vor andere Infektionen oder Erkrankungen, die mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, auftreten.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Ziagen nicht, ohne vorher den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben.

Wie viel an Ziagen ist einzunehmen?

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die übliche Tagesdosis an Ziagen beträgt 600 mg (30 ml). Diese kann entweder als zweimal tägliche Dosis von 300 mg (15 ml) oder als einmal tägliche Dosis von 600 mg (30 ml) eingenommen werden.

Kinder ab einem Alter von 3 Monaten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg

Die zu verabreichende Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht Ihres Kindes. Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich oder 16 mg/kg Körpergewicht einmal täglich bis zu einer Tageshöchstdosis von insgesamt 600 mg.

Wie ist die Dosis abzumessen und das Arzneimittel einzunehmen?

Zur exakten Dosierung benutzen Sie bitte die mitgelieferte Dosierspritze. Vollgefüllt enthält die Dosierspritze 10 ml der Lösung.

1. Entfernen Sie die Plastikverpackung von der Spritze/dem Adapter.
2. **Entfernen Sie den Verschluss der Flasche.** Bewahren Sie ihn sicher auf.
3. Ziehen Sie den Adapter von der Spritze.
4. Halten Sie die Flasche fest. **Stecken Sie den Kunststoffadapter in den Flaschenhals.**
5. **Stecken Sie die Spritze** fest in die Öffnung des Adapters.
6. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
7. **Ziehen Sie den Spritzenkolben** so weit **heraus**, bis die Dosierspritze den ersten Teil der Gesamtdosis enthält.
8. Drehen Sie die Flasche wieder um. **Ziehen Sie die Spritze** aus dem Adapter.
9. **Nehmen Sie die Spritze in den Mund** und halten Sie die Spitze an die Innenseite der Wange. **Drücken Sie den Spritzenkolben langsam herunter**, so dass genügend Zeit zum Schlucken bleibt. **Drücken** Sie ihn **nicht** zu schnell herunter und lassen Sie die Flüssigkeit nicht zu kräftig herausspritzen, um keinen Würgereiz zu verursachen.
10. **Reinigen Sie die Spritze nach jeder Benutzung gründlich.**
11. **Wiederholen Sie die Schritte 5 bis 10** in der gleichen Weise, bis Sie Ihre gesamte Dosis eingenommen haben. *Zum Beispiel benötigen Sie 3 volle Füllungen der Dosierspritze, wenn Ihre Dosis 30 ml beträgt.*
12. Nachdem Sie Ihre komplette Dosis eingenommen haben, waschen Sie die Spritze gründlich mit klarem Wasser. Lassen Sie sie vollständig trocknen, bevor Sie sie wieder verwenden.
13. **Verschließen Sie die Flasche** fest mit dem Verschluss, und lassen Sie den Adapter an seinem Platz.

Wenn Sie eine größere Menge von Ziagen eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel Ziagen eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder nehmen Sie mit der nächsten Notfalleinrichtung Kontakt auf, um weiteren Rat

einzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Ziagen vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie daran denken, ein. Setzen Sie dann die Einnahme wie vorher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Es ist wichtig, Ziagen regelmäßig einzunehmen, da eine unregelmäßige Einnahme das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion erhöhen kann.

Wenn Sie die Einnahme von Ziagen abbrechen

Falls Sie die Einnahme von Ziagen aus irgendeinem Grund unterbrochen haben — besonders wenn Sie der Meinung waren, Nebenwirkungen oder auch eine andere Erkrankung zu bekommen:

Suchen Sie vor einer erneuten Einnahme unbedingt Ihren Arzt auf. Ihr Arzt wird überprüfen, ob die bei Ihnen aufgetretenen Symptome auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sein könnten. Wenn Ihr Arzt meint, dass ein möglicher Zusammenhang besteht, **wird er Sie anweisen, nie wieder Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Triumeq, Trizivir oder Kivexa) einzunehmen.** Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisung befolgen.

Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ziagen erneut einzunehmen, können Sie gebeten werden, Ihre ersten Dosen in einer Einrichtung einzunehmen, wo eine rasche medizinische Hilfe, falls erforderlich, gewährleistet ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie wegen einer HIV-Infektion behandelt werden, kann man nicht immer mit Sicherheit sagen, ob ein aufgetretenes Symptom eine durch Ziagen oder durch andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel bedingte Nebenwirkung ist, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht wird. **Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Veränderungen Ihres Gesundheitszustandes informieren.**

Selbst Patienten, die kein HLA-B*5701-Gen haben, können dennoch eine **Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese Reaktion wird in dieser Packungsbeilage im Abschnitt „Überempfindlichkeitsreaktionen“ beschrieben. **Es ist sehr wichtig, dass Sie die Information über diese schwerwiegende Reaktion lesen und verstehen.**

Neben den für Ziagen aufgeführten Nebenwirkungen können sich auch andere Begleiterkrankungen unter einer HIV-Kombinationstherapie entwickeln.

Es ist wichtig, dass Sie die weiter unten stehenden Informationen in dieser Packungsbeilage unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ lesen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Ziagen enthält Abacavir (das auch ein Wirkstoff in Arzneimitteln wie **Kivexa, Triumeq** und **Trizivir** ist). Abacavir kann eine schwerwiegende, als Überempfindlichkeitsreaktion bekannte allergische Reaktion auslösen.

Diese Überempfindlichkeitsreaktionen traten häufiger bei Personen auf, die Abacavir-haltige Arzneimittel einnehmen.

Bei wem können diese Reaktionen auftreten?

Jeder, der Ziagen einnimmt, kann eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann, wenn Ziagen weiterhin eingenommen wird.

Bei Ihnen kann sich mit höherer Wahrscheinlichkeit eine solche Reaktion entwickeln, wenn Sie Träger eines Gens namens **HLA-B*5701** sind (Sie können diese Reaktion aber auch entwickeln, wenn Sie nicht Träger dieses Gens sind). Sie müssen vor Verschreibung von Ziagen auf das Vorhandensein dieses Gens getestet werden. **Falls Ihnen bekannt ist, dass Sie Träger dieses Gens sind, sollten Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Ziagen informieren.**

In einer klinischen Studie entwickelten etwa 3 bis 4 von 100 Patienten, die mit Abacavir behandelt wurden und die kein HLA-B*5701-Gen hatten, eine Überempfindlichkeitsreaktion.

Welche Symptome können auftreten?

Die häufigsten Symptome sind:

- **Fieber** (erhöhte Körpertemperatur) und **Hautausschlag**.

Andere häufige Symptome sind:

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauch(Magen-)schmerzen, starke Müdigkeit.

Weitere Symptome sind:

Gelenk- und Muskelschmerzen, Nackenschwellung, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, Husten, gelegentliche Kopfschmerzen, Augenentzündungen (Bindehautentzündung), Geschwüre im Mund, niedriger Blutdruck, Kribbeln oder Taubheit der Hände oder Füße.

Wann können diese Symptome auftreten?

Überempfindlichkeitsreaktionen können zu jeder Zeit während der Behandlung mit Ziagen auftreten, treten aber gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Behandlung auf.

Wenn Sie ein Kind betreuen, das mit Ziagen behandelt wird, ist es wichtig, dass Sie die Informationen zu möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen verstehen. Wenn Ihr Kind die unten beschriebenen Symptome bekommt, ist es lebenswichtig, dass Sie die unten stehenden Anweisungen befolgen.

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung:

- 1) **wenn Sie einen Hautausschlag bekommen ODER**
- 2) **wenn Sie Symptome aus mindestens 2 der folgenden Gruppen entwickeln:**
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Ihr Arzt kann Sie anweisen, die Einnahme von Ziagen abzubrechen.

Wenn Sie Ziagen abgesetzt haben

Wenn Sie Ziagen aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **nehmen Sie NIE WIEDER Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Kivexa) ein.** Sollten Sie dies dennoch tun, kann es innerhalb von Stunden zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall kommen, der zum Tod führen kann.

Wenn Sie die Einnahme von Ziagen aus irgendeinem Grund abgebrochen haben - insbesondere, wenn Sie der Meinung waren, Nebenwirkungen oder eine andere Erkrankung zu bekommen:

Sprechen Sie vor einer erneuten Einnahme mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird überprüfen, ob die bei Ihnen aufgetretenen Symptome auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sein könnten. Wenn Ihr Arzt meint, dass ein möglicher Zusammenhang besteht, **wird er Sie anweisen, nie wieder Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Kivexa) einzunehmen.** Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisung befolgen.

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die wieder mit der Einnahme von Abacavir begonnen haben, die aber vor Absetzen von Abacavir nur eines der im Patientenpass aufgeführten Symptome zeigten.

Patienten, die in der Vergangenheit Abacavir-haltige Arzneimittel eingenommen hatten ohne Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion zu zeigen, haben sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt, nachdem sie wieder begonnen haben, diese Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Ziagen erneut einzunehmen, können Sie gebeten werden, Ihre ersten Dosen in einer Einrichtung einzunehmen, wo eine rasche medizinische Hilfe, falls erforderlich, gewährleistet ist.

Falls Sie überempfindlich gegen Ziagen sind, bringen Sie Ihre restliche Ziagen Lösung zum Einnehmen zur sicheren Entsorgung zurück. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Ziagen-Packung enthält einen **Patientenpass**, der Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10** betreffen.

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Durchfall
- Appetitlosigkeit
- Müdigkeit, Kraftlosigkeit
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- Hautausschlag

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 1 000** betreffen.

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10 000** betreffen.

- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben (zentrale dunkle Flecken umgeben von einer helleren Fläche mit einem dunkel eingesäumten Ring) aussieht (*Erythema multiforme*)
- ausgedehnter Hautausschlag mit Bläschen und Hautablösung, besonders um den Mund, die Nase, die Augen und die Geschlechtsorgane herum (*Stevens-Johnson-Syndrom*), sowie eine schwerere Form mit Hautablösungen bei mehr als 30 % der Körperoberfläche (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Laktatazidose (erhöhte Milchsäurewerte im Blut)

Informieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit Ziagen kann andere Erkrankungen während der HIV-Behandlung hervorrufen.

Symptome einer Infektion und Entzündung

Alte Infektionen können wieder aufflammen

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und können daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen entwickeln (opportunistische Infektionen). Wenn diese Personen mit der Behandlung beginnen, können alte, versteckte Infektionen wieder aufflammen und Anzeichen und Symptome einer Entzündung verursachen. Diese Symptome werden wahrscheinlich durch die Verbesserung der körpereigenen Immunantwort verursacht, da der Körper versucht, diese Infektionen zu bekämpfen. Zu den Symptomen zählen in der Regel **Fieber** und u. a.:

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Atemschwierigkeiten

In seltenen Fällen kann das stärker gewordene Immunsystem auch gesundes Körpergewebe angreifen (*Autoimmunerkrankungen*). Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten. Zu den Symptomen können zählen:

- Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) oder Zittern
- Übermäßige Unruhe und Bewegung (Hyperaktivität)
- Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt.

Wenn bei Ihnen irgendwelche Symptome einer Infektion unter der Behandlung mit Ziagen auftreten:

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ohne Anweisung Ihres Arztes ein.

Sie können Probleme mit Ihren Knochen haben

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine als *Osteonekrose* bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung können Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens absterben. Diese Erkrankung können Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit bekommen:

- wenn sie eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum einnehmen
- wenn sie zusätzlich entzündliche Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- wenn sie Alkohol trinken
- wenn ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn sie übergewichtig sind.

Anzeichen einer Osteonekrose können sein:

- Gelenksteife
- Gelenkbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

Informieren Sie Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ziagen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Verwerfen Sie die Lösung zum Einnehmen 2 Monate nach dem ersten Öffnen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ziagen enthält

Der Wirkstoff in Ziagen Lösung zum Einnehmen ist 20 mg Abacavir (als Sulfat) pro ml Lösung.

Die sonstigen Bestandteile sind Sorbitol 70 % (E420), Saccharin-Natrium, Natriumcitrat, wasserfreie Citronensäure, Methyl(4-hydroxybenzoat) (E218), Propyl(4-hydroxybenzoat) (E216), Propylenglycol (E1520), Maltodextrin, Milchsäure, Triacetin, künstliches Erdbeer- und Bananenaroma, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts.

Wie Ziagen aussieht und Inhalt der Packung

Ziagen Lösung zum Einnehmen ist farblos bis gelblich, kann mit der Zeit eine braune Farbe annehmen und hat einen Erdbeer-/Bananengeschmack.

Sie ist in einem Umkarton, in dem sich eine weiße Flasche aus Polyethylen mit einem kindersicheren Verschluss befindet, erhältlich. Die Flasche enthält 240 ml Ziagen Lösung zum Einnehmen (20 mg Abacavir/ml). Die Packung enthält außerdem eine 10 ml Dosierspritze und einen Adapter aus Plastik für die Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.