

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziagen 300 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg abacavir (als sulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

De tabletten met breukstreep zijn geel, biconvex, capsulevormig en hebben de inscriptie “GX 623” aan beide zijden.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ziagen is geïndiceerd bij antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv-) infecties bij volwassenen, adolescenten en kinderen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De aangetoonde voordelen van Ziagen zijn vooral gebaseerd op resultaten van studies bij naïeve volwassen patiënten, die combinatietherapie op basis van tweemaal daags doseren kregen (zie rubriek 5.1).

Voor het starten van de behandeling met abacavir zou elke hiv-patiënt gescreend moeten worden op het drager zijn van het HLA-B\*5701-allel, ongeacht het ras (zie rubriek 4.4). Abacavir moet niet worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van het HLA-B\*5701-allel.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Ziagen moet worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

Ziagen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt ingenomen, wordt geadviseerd om de tabletten heel door te slikken zonder ze fijn te maken.

Ziagen is ook beschikbaar als drank voor gebruik bij kinderen ouder dan drie maanden en die minder wegen dan 14 kg en voor die patiënten voor wie tabletten ongeschikt zijn.

Voor patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, kunnen de tabletten ook worden fijngemaakt en met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of vloeistof worden vermengd. Hierna moet het gehele mengsel onmiddellijk worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

*Volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):*

De aanbevolen dosering Ziagen is 600 mg per dag. Dit kan toegediend worden als 300 mg (één tablet) tweemaal daags of als 600 mg (twee tabletten) eenmaal daags (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Kinderen (die minder dan 25 kg wegen):

Het wordt aanbevolen om Ziagen tabletten te doseren volgens een indeling op basis van het lichaamsgewicht.

*Kinderen met een lichaamsgewicht van  $\geq 20$  kg tot  $< 25$  kg:* De aanbevolen dosering is 450 mg per dag. Dit kan worden toegediend als eenmaal 150 mg (een halve tablet) in de ochtend en 300 mg (een hele tablet) in de avond of als 450 mg (anderhalve tablet) eenmaal daags.

*Kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot  $< 20$  kg:* De aanbevolen dosering is 300 mg per dag. Dit kan worden toegediend als tweemaal daags 150 mg (een halve tablet) of eenmaal daags 300 mg (een hele tablet).

*Kinderen jonger dan 3 maanden:* De klinische ervaring bij kinderen jonger dan 3 maanden is beperkt en is onvoldoende om specifieke doseringsaanbevelingen te doen (zie rubriek 5.2).

Patiënten die overgaan van het tweemaal daagse doseringsregime naar het eenmaal daagse doseringsregime moeten de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven) ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daagse dosis innemen en vervolgens ongeveer elke 24 uur doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven). Wanneer wordt teruggeschakeld naar een tweemaal daags doseringsregime moeten patiënten de aanbevolen tweemaal daagse dosis ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis innemen.

Speciale patiëntengroepen

*Verminderde nierfunctie*

Aanpassing van de dosering van Ziagen is niet nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Echter, Ziagen wordt afgeraden bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

*Verminderde leverfunctie*

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever.

Er kunnen geen definitieve aanbevelingen gedaan worden voor de dosering bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bvan patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, vandaar dat het gebruik van abacavir niet wordt aanbevolen tenzij het noodzakelijk wordt geacht. Wanneer abacavir wordt gebruikt bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie dan is een nauwkeurige controle vereist inclusief controle van abacavir plasmaconcentraties, indien mogelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Ouderen*

Er zijn momenteel geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten ouder dan 65 jaar.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor abacavir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zie rubrieken 4.4 en 4.8.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Overgevoeligheidsreacties (zie ook rubriek 4.8)

Abacavir wordt in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties (HSR, hypersensitivity reactions) (zie rubriek 4.8) die worden gekenmerkt door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen.

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld.

Het risico op een overgevoeligheidsreactie met abacavir is aanzienlijk groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B\*5701-allel. Bij patiënten die geen drager zijn van dit allel zijn deze overgevoeligheidsreacties echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

- De HLA-B\*5701-status moet altijd worden gedocumenteerd voordat met de behandeling wordt begonnen.
- Bij patiënten met een positieve HLA-B\*5701-status mag nooit een behandeling worden gestart met Ziagen. Dit geldt ook bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701-status van wie wordt vermoed dat ze een abacavir-overgevoeligheidsreactie hebben ontwikkeld in een eerdere behandeling met abacavir (bijv. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Er moet onmiddellijk met de behandeling met Ziagen worden gestopt**, zelfs bij het ontbreken van het HLA-B\*5701-allel, als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Vertraging in het stoppen van de behandeling met Ziagen nadat zich een overgevoeligheid begint voor te doen kan leiden tot een levensbedreigende reactie.
- Nadat de behandeling met Ziagen is gestaakt vanwege een vermoede overgevoeligheidsreactie, **mogen Ziagen en andere geneesmiddelen met abacavir** (bijv. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nooit weer worden gestart**.
- Het opnieuw starten van de behandeling met middelen met abacavir na een verdenking van een overgevoeligheidsreactie op abacavir kan leiden tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende reactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden.
- Om te voorkomen dat patiënten de behandeling met abacavir hervatten, moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad geïnstrueerd worden hun resterende Ziagen-tabletten in te leveren.
- *Klinische beschrijving van overgevoeligheidsreactie voor abacavir*

Overgevoeligheidsreacties met abacavir zijn goed in kaart gebracht dankzij klinische onderzoeken en postmarketing follow-up. Symptomen traden gewoonlijk op binnen de eerste zes weken na het begin van de behandeling met abacavir (mediane tijd tot optreden 11 dagen), **hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden**.

Bij bijna alle overgevoeligheidsreacties op abacavir maken koorts en/of huiduitslag deel uit van de symptomen. Andere klachten en symptomen die zijn waargenomen als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie op abacavir worden in detail beschreven in rubriek 4.8 (Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen), waaronder respiratoire en gastro-intestinale symptomen. Belangrijk is dat dergelijke symptomen **kunnen leiden tot een verkeerde diagnose omdat een overgevoeligheidsreactie kan worden aangezien voor een respiratoire aandoening (pneumonie, bronchitis, faryngitis) of gastro-enteritis**.

De symptomen die in verband gebracht worden met deze HSR verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na het stopzetten van de behandeling met abacavir.

In zeldzame gevallen hadden patiënten die met abacavir waren gestopt om andere redenen dan een overgevoeligheidsreactie ook levensbedreigende reacties ontwikkeld binnen enkele uren na het opnieuw starten van abacavir (zie rubriek 4.8: Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Het hervatten van de behandeling met abacavir moet in dergelijke gevallen worden gedaan in een omgeving waarin medische hulp onmiddellijk voorhanden is.

#### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

#### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld, maar een oorzakelijk verband met abacavir-behandeling is onzeker.

#### Triple nucleoside therapie

Bij patiënten met een hoge viral load (>100.000 kopieën/ml) moet de keuze van een triple combinatie met abacavir, lamivudine en zidovudine speciale aandacht krijgen (zie rubriek 5.1).

Er is een hoge mate van virologisch falen en optreden van resistentie gemeld in een vroeg stadium van het eenmaal daagse doseringsregime wanneer abacavir werd gecombineerd met tenofoviridisoproxilfumaraat en lamivudine.

#### Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Ziagen is niet vastgesteld bij patiënten met ernstig onderliggend leverlijden. Ziagen wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

### Patiënten met co-infectie met het chronisch hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

### Nierinsufficiëntie

Ziagen moet niet worden gegeven aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfekteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Opportunistische infecties

Patiënten die Ziagen krijgen of elke andere antiretrovirale therapie, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Patiënten moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met deze met hiv geassocieerde ziekten.

### Myocardinfarct

In observationele studies is een verband aangetoond tussen het optreden van een myocardinfarct en het gebruik van abacavir. De patiënten die zijn onderzocht waren voornamelijk eerder behandeld met antiretrovirale therapie. Gegevens uit klinische studies lieten een beperkt aantal myocardinfarcten zien; een kleine risicotoename kon hiermee niet worden uitgesloten. In totaliteit vertoonden de beschikbare gegevens uit de observationele studies en uit de gerandomiseerde studies enige inconsequenties, waardoor een causaal verband tussen de abacavir-behandeling en het risico op het optreden van een myocardinfarct noch kan worden bevestigd, noch kan worden weerlegd. Tot op heden is er geen algemeen aanvaard biologisch mechanisme dat een mogelijke risicotoename kan verklaren. Bij het voorschrijven van Ziagen moet actie worden genomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) te minimaliseren.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De kans op geneesmiddelinteracties via P450 van andere geneesmiddelen met abacavir is gering. *In vitro* studies hebben aangetoond dat abacavir mogelijk cytochroom P450 1A1 (CYP1A1) kan remmen. P450 speelt geen belangrijke rol bij het metabolisme van abacavir, en abacavir laat beperkte

mogelijkheid tot remming van het metabolisme via het CYP3A4-enzym zien. Ook blijkt abacavir *in vitro*, bij klinische relevante concentraties, CYP2C9- of CYP2D6-enzymen niet te remmen. Inductie van het levermetabolisme werd in klinische studies niet waargenomen. Daarom is er een geringe kans op interacties met antiretrovirale PI's en andere geneesmiddelen die via de belangrijke P450-enzymen worden gemetaboliseerd. Klinische studies hebben aangetoond dat er geen klinisch significante interacties tussen abacavir, zidovudine en lamivudine optreden.

Krachtige enzyminducers zoals rifampicine, fenobarbital en fenytoïne kunnen via hun effect op UDP-glucuronyltransferases de plasmaconcentraties van abacavir licht verlagen.

*Ethanol*: het metabolisme van abacavir wordt veranderd door gelijktijdig gebruik van alcohol met als gevolg een toename van de AUC van abacavir met ongeveer 41%. Deze bevindingen worden klinisch niet significant geacht. Abacavir heeft geen effect op het metabolisme van alcohol.

*Methadon*: in een farmacokinetische studie werd bij gelijktijdige toediening van 600 mg abacavir tweemaal daags en methadon een 35% reductie van de  $C_{max}$  van abacavir waargenomen en één uur vertraging in  $t_{max}$ , maar de AUC was onveranderd. De veranderingen in de farmacokinetiek van abacavir worden niet beschouwd als klinisch relevant. In deze studie verhoogde abacavir de gemiddelde systemische klaring van methadon met 22%. De inductie van geneesmiddel-metaboliserende enzymen kan daarom niet worden uitgesloten. Patiënten die worden behandeld met methadon en abacavir moeten worden gecontroleerd op de aanwezigheid van ontwenningsschijnselen die een onderdosering aangeven en hertitratie van de methadondosis kan nodig zijn.

*Retinoïden*: retinoïdverbindingen worden geëlimineerd met behulp van alcoholdehydrogenase. Een interactie met abacavir is mogelijk, maar is niet onderzocht.

*Riociguat*: *In vitro* remt abacavir CYP1A1. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van riociguat (0,5 mg) aan hiv-patiënten, die een combinatie ontvingen van abacavir/dolutegravir/lamivudine (600 mg/50 mg /300 mg eenmaal per dag), leidden tot een ongeveer driemaal hogere riociguat AUC (0-∞) vergeleken met eerdere riociguat AUC (0-∞) gemeten bij gezonde proefpersonen. De riociguatdosis moet mogelijk worden verlaagd. Raadpleeg de riociguatproductinformatie voor de doseringsaanbevelingen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Als algemene regel geldt dat er zowel rekening moet worden gehouden met gegevens uit dieronderzoek als met klinische ervaring bij zwangere vrouwen wanneer wordt besloten om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van hiv bij zwangere vrouwen en daarmee voor vermindering van het risico op verticale overdracht van hiv aan pasgeborenen.

Uit dieronderzoek is toxiciteit voor de ontwikkelende embryo en foetus bij de rat, maar niet bij konijnen gebleken (zie rubriek 5.3). Het is aangetoond dat abacavir carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze data voor de mens is niet bekend. Bij de mens is overdracht van abacavir en/of de metaboliëten ervan via de placenta aangetoond.

Bij zwangere vrouwen wijzen meer dan 800 uitkomsten na blootstelling in het eerste trimester en meer dan 1.000 uitkomsten na blootstelling in het tweede en derde trimester niet op misvormingen of op foetale/neonatale toxiciteit door abacavir. Gebaseerd op deze gegevens is het risico op misvormingen bij de mens onwaarschijnlijk.

### *Mitochondriale disfunctie*

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn meldingen geweest van mitochondriale disfunctie bij

hiv-negatieve baby's die *in utero* en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Abacavir en de metabolieten hiervan worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van abacavir beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

#### Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft aangetoond dat abacavir geen effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Ziagen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Voor veel gemelde bijwerkingen is het onduidelijk of ze gerelateerd zijn aan Ziagen, de vele andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van hiv-infectie of het resultaat zijn van het onderliggende ziekteproces.

Veel van in de onderstaande tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (misselijkheid, braken, diarree, koorts, lethargie, huiduitslag) bij patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir. Daarom moeten patiënten met één van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4).

Zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in gevallen waarin overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten definitief worden gestaakt.

Veel bijwerkingen zijn geen reden geweest om de behandeling te staken. De volgende overeenkomst is gebruikt voor de classificatie: zeer vaak ( $\geq 10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* anorexia

*Zeer zelden:* lactaatacidose

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* hoofdpijn

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

*Vaak:* misselijkheid, braken, diarree

*Zelden:* pancreatitis

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Vaak:* huiduitslag (zonder systemische symptomen)

*Zeer zelden:* erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:* koorts, lethargie, vermoeidheid



## Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

### *Overgevoeligheid voor abacavir*

De tekenen en symptomen van deze overgevoeligheidsreactie worden hieronder opgesomd. Deze werden opgemerkt in ofwel klinische studies ofwel de postmarketing surveillance. De reacties die gemeld zijn **bij ten minste 10%** van de patiënten met een overgevoeligheidsreactie zijn vetgedrukt weergegeven.

Vrijwel alle patiënten die overgevoeligheidsreacties ontwikkelen krijgen koorts en/of huiduitslag (meestal maculopapulair of urticarieel) als onderdeel van het syndroom, maar er zijn ook reacties opgetreden zonder huiduitslag of koorts. Andere belangrijke symptomen zijn gastro-intestinale, respiratoire of constitutionele symptomen, zoals lethargie en malaise.

<i>Huid</i>	<b>Huiduitslag</b> (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel)
<i>Gastro-intestinaal</i>	<b>Misselijkheid, braken, diarree, pijn in de buik</b> , zweren in de mond
<i>Respiratoir</i>	<b>Dyspneu, hoesten</b> , keelpijn, shocklong (ARDS), respiratoire insufficiëntie
<i>Overige</i>	<b>Koorts, lethargie, malaise</b> , oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis
<i>Neurologisch/Psychiatrie</i>	<b>Hoofdpijn</b> , paresthesieën
<i>Hematologisch</i>	Lymfopenie
<i>Lever/pancreas</i>	<b>Verhoogde leverfunctiewaarden</b> , hepatitis, leverfalen
<i>Spier- en skeletstelsel</i>	<b>Myalgie</b> , zelden myolysis, artralgie, verhoogd creatinefosfokinase
<i>Urologie</i>	Verhoogd creatinine, nierfalen

De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreacties verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn en waren in zeldzame gevallen fataal.

Het opnieuw starten van abacavir na een overgevoeligheidsreactie op abacavir leidt tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende overgevoeligheidsreactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden. Vergelijkbare reacties zijn ook incidenteel voorgekomen na het opnieuw starten van abacavir bij patiënten die voorafgaand aan de stopzetting van abacavir slechts één van de belangrijkste symptomen van overgevoeligheid (zie hierboven) hadden; en in zeer zeldzame gevallen zijn ook overgevoeligheidsreacties gezien wanneer de therapie werd hervat bij patiënten die geen voorafgaande symptomen van een overgevoeligheidsreactie hadden (patiënten van wie voordien gedacht werd dat ze abacavir verdroegen).

### *Metabole parameters*

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

### *Immuunreactiveringssyndroom*

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering

kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Veranderingen in laboratoriumwaarden

In gecontroleerde studies kwamen abnormale laboratoriumwaarden gerelateerd aan Ziagen soms voor, waarbij geen verschillen in incidentie worden waargenomen tussen de met Ziagen behandelde patiënten en de controlegroepen.

#### Pediatrische patiënten

1.206 Met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar van wie er 669 eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine kregen werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) (zie rubriek 5.1). In vergelijking tot volwassenen werden er geen aanvullende veiligheidsissues vastgesteld bij pediatrische personen die een een- of een tweemaal daagse dosering kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Enkelvoudige doses tot 1.200 mg en dagelijkse doses tot 1.800 mg abacavir werden toegediend aan patiënten in klinisch onderzoek. Er werden geen andere bijwerkingen gemeld dan de bijwerkingen, die gemeld worden bij normale doseringen. Het effect van hogere doses is niet bekend. In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd met het oog op aanwijzingen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en standaard ondersteunende therapie kan worden toegepast indien noodzakelijk. Het is niet bekend of abacavir kan worden verwijderd door peritoneale dialyse of hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: nucleoside reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AF06

#### Werkingsmechanisme

Abacavir is een NRTI. Het is een sterke, selectieve remmer van hiv-1 en hiv-2. Abacavir wordt intracellulair gemetaboliseerd tot de actieve metabooliet, carbovir 5'-trifosfaat (TP). *In vitro* studies hebben aangetoond dat het werkingsmechanisme met betrekking tot hiv de remming van het hiv reverse transcriptase enzym is, met als gevolg ketenterminatie en een onderbreking van de virale replicatiecyclus. De antivirale activiteit van abacavir in celculturen werd niet geantagoniseerd wanneer deze stof gecombineerd werd met de nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir of zidovudine, de non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI) nevirapine, of de proteaseremmer (PI) amprenavir.

#### Resistentie

*In vitro resistentie*: abacavir-resistente hiv-1 isolaten werden *in vitro* geselecteerd en zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het reverse transcriptase (RT) codon-gebied (codons

M184V, K65R, L74V en Y115F). Virale resistentie tegen abacavir ontwikkelt zich verhoudingsgewijs langzaam *in vitro*, waarbij er meerdere mutaties nodig zijn om een klinisch relevante toename in EC<sub>50</sub> ten opzichte van het “wild-type” virus te bereiken.

*In vivo resistentie (therapienaïeve patiënten)*: isolaten van de meeste patiënten die in pivotal klinische studies virologisch faalden op een regime met abacavir, vertoonden geen NRTI-geassocieerde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (45%) of alleen M184V- of M184I-selectie (45%). De algehele selectiefrequentie voor M184V of M184I was hoog (54%), de selectie van L74V (5%), K65R (1%) en Y115F(1%) kwam minder voor. Het opnemen van zidovudine in het regime bleek de frequentie van L74V en K65R selectie in aanwezigheid van abacavir te verminderen (met zidovudine: 0/40, zonder zidovudine: 15/192, 8%).

Therapie	abacavir + Combivir <sup>1</sup>	abacavir + lamivudine + NNRTI	abacavir + lamivudine + PI (of PI/ritonavir)	Totaal
Aantal personen	282	1094	909	2285
Aantal met virologisch falen	43	90	158	291
Aantal op-therapie genotypes	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	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%)
TAM's <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir is een vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine.

2. Omvat drie gevallen van non-virologisch falen en vier gevallen van onbevestigd virologisch falen.

3. Aantal personen met ≥1 thymidine-analogen geassocieerde mutaties (TAM's).

TAM's kunnen geselecteerd worden als thymidine-analogen zich verbinden aan abacavir. In een meta-analyse van zes klinische studies werden TAM's niet geselecteerd bij regimes met abacavir zonder zidovudine (0/127), maar werden wel geselecteerd bij regimes die abacavir en de thymidine-analogen zidovudine bevatten (22/86, 26%).

*In vivo resistentie (therapie-ervaren patiënten)*: een klinisch significante vermindering van de gevoeligheid voor abacavir is aangetoond in klinische isolaten van patiënten met een ongecontroleerde virale replicatie, die voorbehandeld zijn met en resistent zijn tegen andere nucleosideremmers. In een meta-analyse van vijf klinische studies bij 166 personen, waarin abacavir was toegevoegd om de therapie te versterken, hadden 123 (74%) M184V/I, 50 (30%) T215Y/F, 45 (27%) M41L, 30 (18%) K70R en 25 (15%) D67N. K65R was afwezig en L74V en Y115F waren zeldzaam (≤3%). Berekende regressiemodellering van de predictieve waarde van genotype (aangepast voor baseline plasma hiv-1RNA [vRNA], CD4+ cellenaantal, hoeveelheid en duur van voorgaande antiretrovirale therapieën) liet zien dat de aanwezigheid van 3 of meer NRTI resistentie-geassocieerde mutaties samenging met een verminderde respons in week 4 (p=0,015) of 4 of meer mutaties in mediaan week 24 (p≤0,012). Bovendien veroorzaakt aminozuurinsertie op positie 69 of de Q151M mutatie, die normaal gesproken voorkomt bij A62V, V75I, F77L en F116Y, een hoog resistentieniveau voor abacavir.

Reverse transcriptase mutatie op uitgangsniveau	Week 4 (n = 166)		
	n	Mediane verandering vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Percentage met <400 kopieën/ml vRNA
<b>Geen</b>	15	-0,96	40%
<b>Alleen M184V</b>	75	-0,74	64%
<b>Een NRTI mutatie</b>	82	-0,72	65%
<b>Twee NRTI-geassocieerde mutaties</b>	22	-0,82	32%
<b>Drie NRTI-geassocieerde mutaties</b>	19	-0,30	5%
<b>Vier of meer NRTI-geassocieerde mutaties</b>	28	-0,07	11%

*Fenotypische resistentie en kruisresistentie:* fenotypische resistentie tegen abacavir vereist M184V met ten minste één andere abacavir-selectieve mutatie, of M184V met meerdere TAM's. Fenotypische kruisresistentie tegen andere NRTI's met alleen de M184V of de M184I mutatie is beperkt. Zidovudine, didanosine, stavudine en tenofovir behouden hun antiretrovirale activiteit tegen dergelijke hiv-1-varianten. Echter, de aanwezigheid van M184V met K65R bewerkstelligt wel kruisresistentie tussen abacavir, tenofovir, didanosine en lamivudine, en de aanwezigheid van M184V met L74V bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir, didanosine en lamivudine. De aanwezigheid van M184V met Y115F bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir en lamivudine. Passend gebruik van abacavir kan worden aangewend met behulp van actuele aangeraden resistentie algoritmen.

Kruisresistentie tussen abacavir en antiretrovirale middelen uit een andere groep (bijv. PI's of NNRTI's) is onwaarschijnlijk.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het bewijs voor de meerwaarde van Ziagen is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van studies, uitgevoerd bij volwassen patiënten die niet eerder met anti-retrovirale middelen zijn behandeld met een doseringsschema van tweemaal daags 300 mg Ziagen in combinatie met zidovudine en lamivudine.

#### *Tweemaal daagse toediening (300 mg)*

- *Therapienaïeve volwassenen*

Van de volwassenen die werden behandeld met abacavir in combinatie met lamivudine en zidovudine had ongeveer 70% na behandeling een niet detecteerbare viral load (<400 kopieën/ml) met een overeenkomstige stijging in CD4-cellen ("intention-to-treat" analyse na 48 weken).

Eén gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie bij volwassenen heeft de combinatie van abacavir, lamivudine en zidovudine vergeleken met de combinatie indinavir, lamivudine en zidovudine. Vanwege het hoge percentage vroegtijdige beëindiging (42% van de patiënten stopte met de gerandomiseerde behandeling na 48 weken), kan geen definitieve conclusie getrokken worden over de equivalentie van de behandelregimes na 48 weken. Hoewel een gelijkwaardig antiviraal effect werd gezien tussen abacavir en indinavir bevattende regimes in termen van deel van patiënten met niet-detecteerbare viral load ( $\leq 400$  kopieën/ml; intention-to-treat analyse (ITT), 47% versus 49%; as-treated analyse (AT), 86% versus 94% voor respectievelijk abacavir- en indinavir-combinaties), zijn de resultaten gunstiger voor de indinavir-combinatie, voornamelijk voor patiënten met een hoge viral load ( $> 100.000$  kopieën/ml bij aanvang van de therapie; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% voor respectievelijk abacavir en indinavir).

In een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie (CNA30024) werden 654 hiv-geïnfekteerde, niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten gerandomiseerd om ofwel tweemaal daags 300 mg abacavir, ofwel tweemaal daags 300 mg zidovudine te krijgen, beide in combinatie met tweemaal daags 150 mg lamivudine en eenmaal daags 600 mg efavirenz. De duur van de dubbelblinde behandeling was minimaal 48 weken. In de ‘intention-to-treat’ populatie (ITT) bereikte 70% van de patiënten in de abacavirgroep, in vergelijking met 69% van de patiënten in de zidovudinegroep, een virologische response van  $\leq 50$  plasma hiv-1 RNA kopieën/ml in week 48 (puntschatting van het behandelingsverschil: 0,8; 95% BI -6,3, 7,9). In de analyse ‘as-treated’ (AT) was het verschil tussen beide armen meer uitgesproken (88% van de patiënten in de abacavirgroep tegen 95% van de patiënten in de zidovudinegroep (puntschatting van het behandelingsverschil: -6,8; 95% BI -11,8, -1,7). Echter, beide analyses waren vergelijkbaar met een conclusie van non-inferioriteit tussen de beide behandelingsarmen.

ACTG5095 was een gerandomiseerde (1:1:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die bij 1.147 antiretroviraalnaïeve, hiv-1 geïnfekteerde volwassenen 3 regimes heeft vergeleken: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Na een mediane follow-up periode van 32 weken werd aangetoond dat de triple therapie met de drie nucleosides ZDV/3TC/ABC virologisch inferieur was aan de twee andere behandelgroepen ongeacht de basaalwaarde van de virale lading ( $<$  of  $>100.000$  kopieën/ml) met een virologisch falen (hiv RNA  $>200$  kopieën/ml) bij 26% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC-groep, bij 16% uit de ZDV/3TC/EFV-groep en bij 13% uit de groep met combinatie van vier middelen. In week 48 waren de percentages van patiënten met hiv RNA  $<50$  kopieën/ml 63%, 80% en 86% voor de ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- en ZDV/3TC/ABC/EFV-groepen, respectievelijk. De “Study Data Safety Monitoring Board” stopte op dat moment de ZDV/3TC/ABC-behandeling vanwege het hogere percentage patiënten met virologisch falen. De overgebleven groepen bleven op blinde wijze doorgaan. Na een mediane follow-up periode van 144 weken werd een virologisch falen geconstateerd bij 25% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC/EFV-groep en bij 26% uit de ZDV/3TC/EFV-groep. Er was geen significant verschil tussen beide groepen op het moment van het eerste virologisch falen ( $p=0,73$ , log-rank test). In deze studie liet de toevoeging van ABC aan ZDV/3TC/EFV geen significant verbeterde werkzaamheid zien.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisch falen (hiv RNA $>200$ kopieën/ml)	32 weken	26%	16%	13%
	144 weken	-	26%	25%
Virologisch succes (48 weken hiv RNA $<50$ kopieën/ml)		63%	80%	86%

- *Eerder behandelde volwassenen*

Bij volwassenen die matig blootgesteld zijn geweest aan antiretrovirale therapie leidde het toevoegen van abacavir aan een antiretrovirale combinatietherapie tot een bescheiden voordeel in de afname van de viral load (mediane verlaging 0,44  $\log_{10}$  kopieën/ml na 16 weken).

Bij sterk met NRTI's voorbehandelde patiënten is de effectiviteit van abacavir zeer gering. De mate waarin de patiënt baat heeft bij abacavir als onderdeel van een nieuwe combinatietherapie hangt af van de aard en duur van eerdere behandelingen, waardoor hiv-1 varianten kunnen zijn geselecteerd met een kruisresistentie voor abacavir.

*Eenmaal daagse toediening (600 mg)*

- *Therapienaïeve volwassenen*

Het eenmaal daagse doseerschema van abacavir wordt ondersteund door een 48 weken durende, multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie (CNA30021) met 770 hiv-geïnfecteerde, niet eerder behandelde volwassen patiënten. Dit waren voornamelijk asymptomatische hiv-geïnfecteerde patiënten - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stadium A. Ze waren gerandomiseerd om ofwel eenmaal daags 600 mg abacavir ofwel tweemaal daags 300 mg te ontvangen, in combinatie met eenmaal daags efavirenz en lamivudine. Vergelijkbaar klinisch succes (puntschatting van behandelingsverschil -1,7, 95% BI -8,4, 4,9) werd waargenomen voor beide doseerschema's. Uit deze resultaten kan met 95% zekerheid worden geconcludeerd dat het echte verschil niet groter is dan 8,4% in het voordeel van het tweemaal daagse doseerschema. Dit mogelijke verschil is voldoende klein om een algemene conclusie van non-inferioriteit van eenmaal daags abacavir ten opzichte van tweemaal daags abacavir te trekken.

Er werd een lage, vergelijkbare overall incidentie van virologisch falen waargenomen (viral load > 50 kopieën/ml) in zowel de eenmaal daagse doseringsgroep als in de tweemaal daagse doseringsgroep (respectievelijk 10% en 8%). In het kleine monster voor genotypische analyse was een trend te zien naar een hoger aantal NRTI-geassocieerde mutaties in de eenmaal daagse versus de tweemaal daagse doseerschema's van abacavir. Geen harde conclusies konden worden getrokken vanwege de beperkte gegevens die deze studie oplevert. Langetermijngegevens van abacavir, toegediend als een eenmaal daags doseringsregime (meer dan 48 weken), zijn momenteel beperkt.

- *Eerder behandelde volwassenen*

In studie CAL30001 werden 182 voorbehandelde patiënten met virologisch falen gerandomiseerd en ze werden behandeld met ofwel de vast gecombineerde dosis abacavir/lamivudine (VGD) eenmaal daags ofwel 300 mg abacavir tweemaal daags samen met eenmaal daags 300 mg lamivudine, beiden in combinatie met tenofovir en een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten laten zien dat de VGD-groep non-inferieur is aan de tweemaal daags gedoseerde abacavirgroep, gebaseerd op vergelijkbare reducties in hiv-1 RNA gemeten als gemiddeld oppervlak onder de curve minus de baseline (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kopieën/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> kopieën/ml respectievelijk, 95% BI -0,13, 0,38). De verhoudingen met hiv-1 RNA <50 kopieën/ml (50% versus 47%) en <400 kopieën/ml (54% versus 57%) waren ook vergelijkbaar in iedere groep (ITT-populatie). Echter, omdat er slechts matig ervaren patiënten in deze studie waren opgenomen met een onevenwichtigheid in de baseline virale load in de verschillende armen, moeten deze resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

In studie ESS30008 werden 260 patiënten met virologische suppressie op een eerstelijns behandelingschema bestaande uit 300 mg abacavir en 150 mg lamivudine, beiden tweemaal daags gedoseerd en een PI of een NNRTI, gerandomiseerd om ofwel deze behandeling voort te zetten ofwel om over te stappen op abacavir /lamivudine VGD met een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten laten zien dat de VGD-groep werd geassocieerd met vergelijkbare virologische uitkomsten (non-inferieur) in vergelijking met de abacavir plus lamivudinegroep, gebaseerd op aantallen patiënten met hiv-1 RNA <50 kopieën/ml (respectievelijk 90% en 85%, 95% BI -2,7;13,5).

- *Aanvullende informatie:*

De veiligheid en werkzaamheid van Ziagen in een aantal verschillende combinatietherapieën met verscheidene geneesmiddelen is nog niet volledig beoordeeld (met name de combinatie met NNRTI's).

Abacavir dringt door in het cerebrospinale vocht (CSV) (zie rubriek 5.2) en heeft laten zien de hiv-1 spiegels in het CSV te reduceren. Er werden echter geen effecten op de neuropsychologische prestaties gezien toen abacavir werd toegediend aan patiënten met het AIDS-dementie-complex.

*Pediatrische patiënten:*

Binnen een gerandomiseerde, multicentre, gecontroleerde studie van met hiv geïnfecteerde pediatriese patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met onder

meer een eenmaal daagse vs. een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine. 1.206 Pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht die is gebaseerd op aanbevelingen uit behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime dat onder meer uit een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine bestond, werden 669 geschikte personen gerandomiseerd om óf door te gaan met tweemaal daags abacavir en lamivudine óf over te gaan naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende ten minste 96 weken. Hierbij moet worden opgemerkt dat van deze studie geen klinische gegevens beschikbaar waren van kinderen jonger dan 1 jaar oud. De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

**Virologische respons gebaseerd op een plasma hiv-1 RNA van minder dan 80 kopieën/ml op week 48 en week 96 bij de eenmaal daagse versus de tweemaal daagse abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)**

	<b>Tweemaal daags N (%)</b>	<b>Eenmaal daags N (%)</b>
<b>Week 0 (na ≥36 weken behandeling)</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
<b>Week 48</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
<b>Week 96</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

Van de groep met eenmaal daags gedoseerd abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze non-inferieur is aan de tweemaal daags groep op basis van de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van -12%, voor zowel het primaire eindpunt van <80 kopieën/ml op week 48 als op week 96 (secundaire eindpunt) en alle andere geteste drempels (<200 kopieën/ml, <400 kopieën/ml, <1.000 kopieën/ml), die allen ruim binnen deze non-inferioriteitsmarge vielen. Het testen van subgroepanalyses op heterogeniteit van eenmaal vs. tweemaal daags toonde geen significant effect aan door geslacht, leeftijd of viral load bij de randomisatie. De conclusies ondersteunden non-inferioriteit ongeacht de analysemethode.

In een afzonderlijke studie bij kinderen waarin ongeblindeerde NRTI-combinaties (met of zonder geblindeerd nelfinavir) werden vergeleken, had een groter deel van de kinderen dat werd behandeld met abacavir en lamivudine (71%) of abacavir en zidovudine (60%) na 48 weken ≤400 hiv-1 RNA kopieën/ml in vergelijking met kinderen die waren behandeld met lamivudine en zidovudine (47%) [p=0,09, "intention-to-treat"-analyse]. Op een vergelijkbare wijze had een groter aantal kinderen dat werd behandeld met combinaties die abacavir bevatten, na 48 weken ≤50 hiv-1 RNA kopieën/ml (respectievelijk: 53%, 42% en 28%, p=0,07).

In een farmacokinetiekstudie (PENTA 15) gingen vier virologisch gecontroleerde personen jonger dan 12 maanden oud over van tweemaal daags abacavir plus lamivudine drank naar een eenmaal daags regime. Drie patiënten hadden een ondetecteerbare viral load en één persoon had een plasma hiv-RNA van 900 kopieën/ml op week 48. Bij deze personen werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Abacavir wordt snel en goed geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biobeschikbaarheid van oraal toegediend abacavir bij volwassenen bedraagt ongeveer 83%. Na orale toediening bedraagt de gemiddelde tijd ( $t_{max}$ ) voor het bereiken van de maximale serumconcentratie van abacavir ongeveer 1,5 uur voor de tabletten en ongeveer 1,0 uur voor de drank.

Bij een therapeutische dosering van tweemaal daags 300 mg zijn de gemiddelde (CV) steady-state  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van abacavir ongeveer respectievelijk 3,00 microgram/ml (30%) en 0,01 microgram/ml (99%). De gemiddelde (CV) AUC tijdens een doseringsinterval van 12 uur was 6,02 microgram.uur/ml (29%), vergelijkbaar met een dagelijkse AUC van ongeveer 12,0 microgram.uur/ml. De  $C_{max}$  waarde voor de drank ligt iets hoger dan voor de tablet. Na een dosering van 600 mg abacavir tabletten, was de gemiddelde (CV)  $C_{max}$  van abacavir ongeveer 4,26 microgram.uur/ml (28%) en de gemiddelde (CV)  $AUC_{\infty}$  was 11,95 microgram.uur/ml (21%).

Voedsel vertraagde de opname en verlaagde de  $C_{max}$  maar had geen effect op plasmaconcentraties (AUC). Daarom kan Ziagen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het is niet waarschijnlijk dat toediening van fijngemaakte tabletten met een kleine hoeveelheid halfvast voedsel of drank effect heeft op de farmaceutische kwaliteit en dus is het ook niet waarschijnlijk dat dit het therapeutische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische eigenschappen en gaat uit van de aanname dat de patiënt de tabletten fijnmaakt, voor de volle 100% vermengt en onmiddellijk inneemt.

### Distributie

Na intraveneuze toediening was het schijnbare verdelingsvolume ongeveer 0,8 l/kg. Deze gegevens duiden erop dat abacavir gemakkelijk doordringt in de lichaamsweefsels.

Studies bij met hiv geïnfecteerde patiënten hebben een goede penetratie van abacavir in het CSV laten zien, met een concentratieverhouding CSV: plasma AUC-ratio van 30-44%. Wanneer tweemaal daags 600 mg abacavir werd gegeven waren de gemeten  $C_{max}$  waarden 9 maal hoger dan de  $IC_{50}$  van abacavir van 0,08  $\mu$ g/ml of 0,26  $\mu$ M.

Plasma-eiwitbindingstudies *in vitro* geven aan dat abacavir in therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (ca. 49%) bindt aan humane plasma-eiwitten, hetgeen duidt op een geringe waarschijnlijkheid van interacties met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

### Biotransformatie

Abacavir wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, waarbij ongeveer 2% van de toegediende dosis onveranderd renaal wordt uitgescheiden. De belangrijkste metabolisatieweg bij de mens is via alcoholdehydrogenase en via glucuronidering, waarbij het 5'-carboxylzuur en het 5'-glucuronide worden gevormd, die ongeveer 66% van de toegediende dosis vormen. De metabolieten worden in de urine uitgescheiden.

### Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van abacavir is 1,5 uur. Na meerdere orale doses abacavir van 300 mg tweemaal daags is er geen sprake van significante accumulatie van abacavir. Eliminatie van abacavir vindt plaats via levermetabolisme met daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten in voornamelijk de urine. De metabolieten en onveranderd abacavir vormen 83% van de toegediende abacavir-dosis in de urine. De rest wordt geëlimineerd in de feces.

### Intracellulaire farmacokinetiek



In een studie met 20 hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld worden met tweemaal daags 300 mg abacavir, waarvan slechts een 300 mg dosis genomen wordt voorafgaand aan de monsterafname periode van 24 uur, was het geometrische gemiddelde terminale carbovir-TP intracellulaire halfwaardetijd bij steady-state 20,6 uur, vergeleken met het geometrische gemiddelde abacavir halfwaardetijd in plasma in deze studie van 2,6 uur. In een cross-overstudie bij 27 hiv-geïnfecteerde patiënten was de intracellulaire carbovir-TP blootstelling hoger in de eenmaal daagse abacavir 600 mg groep (AUC<sub>24,ss</sub> + 32 %, C<sub>max24,ss</sub> + 99 % en C<sub>dal</sub> + 18 %), vergeleken met de groep die tweemaal daags 300 mg ontving. Alles bij elkaar ondersteunen deze gegevens het gebruik van eenmaal daags 600 mg abacavir voor de behandeling van hiv-geïnfecteerde patiënten. Daarnaast is de effectiviteit en de veiligheid van de eenmaal daags gedoseerde abacavir aangetoond in een centrale klinische studie (CNA30021 – zie rubriek 5.1).

### Speciale patiëntengroepen

#### *Verminderde leverfunctie*

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever. De farmacokinetiek van abacavir is bestudeerd bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 5-6) die een dosis van 600 mg ontvingen; de mediane (bereik) AUC-waarde was 24,1 (10,4 tot 54,8) microgram.uur/ml. De resultaten toonden een gemiddelde (90% BI) 1,89-voudige [1,32; 2,70] verhoging van de abacavir-plasmaconcentratie en een 1,58-voudige [1,22; 2,04] verhoging van de halfwaardetijd van abacavir aan. Er is geen definitieve aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met een lichte vermindering van de leverfunctie door de aanzienlijke verschillen in de blootstelling aan abacavir. Abacavir wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie.

#### *Verminderde nierfunctie*

Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij ongeveer 2% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan die van patiënten met een normale nierfunctie. Daarom is er geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Uitgaande van de beperkte ervaring moet Ziagen worden vermeden bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

Uit klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen blijkt dat abacavir snel en goed wordt geabsorbeerd uit de drank en tabletformuleringen toegediend aan kinderen. Er is aangetoond dat de plasma-abacavir-blootstelling gelijk is voor beide formuleringen indien ze in dezelfde dosering worden toegediend. Kinderen die de abacavir drank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een plasma-abacavir blootstelling die vergelijkbaar is met die van volwassenen. Kinderen die abacavir tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een hogere plasma-abacavir blootstelling dan kinderen die de drank krijgen, aangezien er met de tabletformulering hogere mg/kg doses worden toegediend.

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens om het gebruik van Ziagen bij baby's jonger dan 3 maanden aan te bevelen. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn wijzen erop dat een dosis van de drank van 2 mg/kg bij neonaten jonger dan 30 dagen leidt tot gelijke of hogere AUC's in vergelijking met de 8 mg/kg dosering van de drank die wordt toegediend aan oudere kinderen.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan 3 farmacokinetiekstudies (PENTA 13, PENTA 15 en ARROW PK substudie) waarin kinderen jonger dan 12 jaar oud waren toegelaten. De gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

### **Samenvatting van de steady-state plasma abacavir AUC (0-24) (µg.uur/ml) en statistische**

## vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies

Studie	Leeftijdsgroep	Abacavir 16 mg/kg eenmaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Abacavir 8 mg/kg tweemaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Eenmaal-versus Tweemaal daags vergelijking GLS gemiddelde ratio (90% BI)
ARROW PK Substudie Deel 1	3 tot 12 jaar (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 tot 36 maanden (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

In de PENTA 15 studie zijn de geometrisch gemiddelde plasma-abacavir AUC's (0-24) (95% BI) van de vier personen jonger dan 12 maanden oud die overgaan van een tweemaal daags naar een eenmaal daags regime (zie rubriek 5.1) 15,9 (8,86, 28,5) µg.uur/ml bij de eenmaal daagse dosering en 12,7 (6,52, 24,6) µg.uur/ml bij de tweemaal daagse dosering.

### Ouderen

De farmacokinetiek van abacavir is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Abacavir was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde activiteit *in vitro* in een humane lymfocyt-chromosoomafwijkingen-test, de muislymfoomtest en in de *in vivo* micronucleus-test. Dit is in overeenstemming met de bekende activiteit van andere nucleoside-analogen. Deze resultaten duiden erop dat abacavir zowel *in vivo* als *in vitro* in hoge testconcentraties in geringe mate in staat is chromosoombeschadigingen te veroorzaken.

In carcinogeniciteitsstudies met oraal toegediend abacavir bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van maligne en niet-maligne tumoren gevonden. Maligne tumoren traden op in de preputiumklieren bij mannelijke dieren en in de clitorisklieren bij vrouwelijke dieren van beide soorten, in de schildklier van mannelijke ratten en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke ratten.

De meerderheid van deze tumoren trad op bij de hoogste abacavir dosering van 330/mg/kg dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten. De tumor in de preputiumklieren was hierop een uitzondering, deze trad op bij een dosis van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling bij een dosering waarbij geen effect optreedt bij muizen en ratten komt overeen met drie en zeven maal de systemische blootstelling bij mensen. Hoewel het carcinogene risico voor de mens onbekend is, suggereren deze data dat het potentiële klinische voordeel voor de mens opweegt tegen het carcinogene risico.

In preklinische toxicologiestudies werd aangetoond dat behandeling met abacavir het gewicht van de lever bij apen en ratten verhoogt. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische studies, dat abacavir hepatotoxisch is. Bovendien is er geen autoinductie van het abacavir metabolisme of inductie van het metabolisme van andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen waargenomen bij de mens.

Lichte degeneratie van het myocard werd waargenomen in de harten van ratten en muizen na toediening van abacavir gedurende twee jaar. De systemische blootstelling was gelijkwaardig met

zeven tot 24 maal de verwachte systemische blootstelling in de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is nog niet vastgesteld.

In reproductietoxiciteitsstudies werd embryofetale toxiciteit waargenomen bij ratten, maar niet bij konijnen. Deze waarnemingen waren o.a. afgenomen foetaal lichaamsgewicht, foetaal oedeem, en een toename in skeletafwijkingen/misvormingen, vroege intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het teratogene potentieel van abacavir vanwege deze embryofetale toxiciteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij de rat heeft aangetoond dat abacavir geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij silica

#### *Tabletomhulling*

Triacetin  
Methylhydroxypropylcellulose  
Titaandioxide  
Polysorbaat 80  
Geel ijzeroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voor kinderen moeilijk te openen blisterverpakkingen (polyvinylchloride/aluminium/papier) die 60 tabletten bevatten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/112/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juli 1999

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziagen 20 mg/ml drank

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Drank bevat 20 mg/ml abacavir (als sulfaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml  
Methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,5 mg/ml  
Propylparahydroxybenzoaat (E216) 0,18 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank.

De drank is een heldere tot licht opaalachtig gele waterige oplossing, die na verloop van tijd een bruine kleur kan aannemen.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ziagen is geïndiceerd bij antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv-) infectie bij volwassenen, adolescenten en kinderen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De aangetoonde voordelen van Ziagen zijn vooral gebaseerd op resultaten van studies bij naïeve volwassen patiënten, die combinatietherapie op basis van twee maal daags doseren kregen (zie rubriek 5.1).

Voor het starten van de behandeling met abacavir zou elke hiv-patiënt gescreend moeten worden op het drager zijn van het HLA-B\*5701-allel, ongeacht het ras (zie rubriek 4.4). Abacavir moet niet worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van het HLA-B\*5701-allel.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Ziagen moet worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

Ziagen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Ziagen is ook beschikbaar in tabletvorm.

*Volwassenen, adolescenten en kinderen (met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg):*

De aanbevolen dosering Ziagen is 600 mg (30 ml) per dag. Dit kan toegediend worden als 300 mg (15 ml) tweemaal daags of als 600 mg (30 ml) eenmaal daags (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

*Kinderen (die minder dan 25 kg wegen):*

#### *Kinderen vanaf één jaar oud:*

De aanbevolen dosering is 8 mg/kg tweemaal per dag of 16 mg/kg eenmaal per dag, tot een maximale totale dagelijkse dosering van 600 mg (30 ml).

#### *Kinderen van drie maanden tot één jaar oud:*

De aanbevolen dosering is 8 mg/kg tweemaal per dag. Als een tweemaal daags regime niet haalbaar is dan kan een eenmaal daags regime (16 mg/kg/dag) worden overwogen. Er moet rekening mee worden gehouden dat gegevens over het eenmaal daags regime bij deze patiëntengroep zeer beperkt zijn (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *Kinderen jonger dan 3 maanden:*

De ervaring bij kinderen jonger dan 3 maanden is beperkt (zie rubriek 5.2).

Patiënten die overgaan van het tweemaal daagse doseringsregime naar het eenmaal daagse doseringsregime moeten de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven) ongeveer 12 uur na de laatste tweemaal daags dosis innemen en vervolgens ongeveer elke 24 uur doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven). Wanneer wordt teruggeschakeld naar een tweemaal daags regime moeten patiënten de aanbevolen tweemaal daagse dosis ongeveer 24 uur na de laatste eenmaal daagse dosis innemen.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Verminderde nierfunctie*

Aanpassing van de dosering van Ziagen is niet nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Echter, Ziagen moet worden afgeraden bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

##### *Verminderde leverfunctie*

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever.

Er kunnen geen definitieve aanbevelingen gedaan worden voor de dosering bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, vandaar dat het gebruik van abacavir niet wordt aanbevolen tenzij het noodzakelijk wordt geacht. Wanneer abacavir wordt gebruikt bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie is een nauwkeurige controle vereist, inclusief controle van abacavir plasmaconcentraties, indien mogelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Ouderen*

Er zijn momenteel geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten ouder dan 65 jaar.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor abacavir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zie rubrieken 4.4 en 4.8.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheidsreacties (zie ook rubriek 4.8)

Abacavir wordt in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties (HSR, hypersensitivity reactions) (zie rubriek 4.8) die worden gekenmerkt door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen.

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld.

Het risico op een overgevoeligheidsreactie met abacavir is aanzienlijk groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B\*5701-allel. Bij patiënten die geen drager zijn van dit allel zijn deze overgevoeligheidsreacties echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

- De HLB-B\*5701-status moet altijd worden gedocumenteerd voordat met de behandeling wordt begonnen.
  - Bij patiënten met een positieve HLA-B\*5701-status mag nooit een behandeling worden gestart met Ziagen. Dit geldt ook bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701-status van wie wordt vermoed dat ze een abacavir-overgevoeligheidsreactie hebben ontwikkeld in een eerdere behandeling met abacavir (bijv. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
  - **Er moet onmiddellijk met de behandeling met Ziagen worden gestopt**, zelfs bij het ontbreken van het HLA-B\*5701-allel, als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Vertraging in het stoppen van de behandeling met Ziagen nadat zich een overgevoeligheid begint voor te doen kan leiden tot een levensbedreigende reactie.
  - Nadat de behandeling met Ziagen is gestaakt vanwege een vermoede overgevoeligheidsreactie, **mogen Ziagen en andere geneesmiddelen met abacavir** (bijv. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nooit weer worden gestart**.
  - Het opnieuw starten van de behandeling met middelen met abacavir na een verdenking van een overgevoeligheidsreactie op abacavir kan leiden tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende reactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden.
  - Om te voorkomen dat patiënten de behandeling met abacavir hervatten, moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad geïnstrueerd worden hun resterende Ziagen-drink in te leveren.
- *Klinische beschrijving van overgevoeligheidsreactie voor abacavir*

Overgevoeligheidsreacties met abacavir zijn goed in kaart gebracht dankzij klinische onderzoeken en postmarketing follow-up. Symptomen traden gewoonlijk op binnen de eerste zes weken na het begin van de behandeling met abacavir (mediane tijd tot optreden 11 dagen), **hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden**.

Bij bijna alle overgevoeligheidsreacties op abacavir maken koorts en/of huiduitslag deel uit van de symptomen. Andere klachten en symptomen die zijn waargenomen als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie op abacavir worden in detail beschreven in rubriek 4.8 (Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen), waaronder respiratoire en gastro-intestinale symptomen. Belangrijk is dat dergelijke symptomen **kunnen leiden tot een verkeerde diagnose omdat een overgevoeligheidsreactie kan worden aangezien voor een respiratoire aandoening (pneumonie, bronchitis, faryngitis) of gastro-enteritis**.

De symptomen die in verband gebracht worden met deze HSR verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na het stopzetten van de behandeling met abacavir.

In zeldzame gevallen hadden patiënten die met abacavir waren gestopt om andere redenen dan een overgevoeligheidsreactie ook levensbedreigende reacties ontwikkeld binnen enkele uren na het opnieuw starten van abacavir (zie rubriek 4.8: Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Het hervatten van de behandeling met abacavir moet in dergelijke gevallen worden gedaan in een omgeving waarin medische hulp onmiddellijk voorhanden is.

### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld, maar een oorzakelijk verband met abacavir-behandeling is onzeker.

### Triple nucleoside therapie

Bij patiënten met een hoge viral load (>100.000 kopieën/ml) moet de keuze van een triple combinatie met abacavir, lamivudine en zidovudine speciale aandacht krijgen (zie rubriek 5.1).

Er is een hoge mate van virologisch falen en optreden van resistentie gemeld in een vroeg stadium van het eenmaal daagse doseringsregime wanneer abacavir werd gecombineerd met tenofoviridisoproxilfumaraat en lamivudine.

### Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Ziagen is niet vastgesteld bij patiënten met ernstig onderliggend leverlijden. Ziagen wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

### Patiënten met co-infectie met het chronisch hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

### Nierinsufficiëntie

Ziagen moet niet worden gegeven aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).



### Hulpstoffen

Ziagen drank bevat 340 mg/ml sorbitol. Wanneer de drank volgens de doseringsaanbeveling wordt ingenomen, bevat elke 15 ml dosering ongeveer 5 g sorbitol. Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Sorbitol kan een licht laxerend effect hebben. De caloriewaarde van sorbitol is 2,6 kcal/g.

Ziagen drank bevat ook methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat, die overgevoeligheidsreacties (mogelijk vertraagd) kunnen veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Opportunistische infecties

Patiënten die Ziagen krijgen of elke andere antiretrovirale therapie, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Patiënten moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met deze met hiv geassocieerde ziekten.

### Myocardinfarct

In observationele studies is een verband aangetoond tussen het optreden van een myocardinfarct en het gebruik van abacavir. De patiënten die zijn onderzocht waren voornamelijk eerder behandeld met antiretrovirale therapie. Gegevens uit klinische studies lieten een beperkt aantal myocardinfarcten zien; een kleine risicotoename kon hiermee niet worden uitgesloten. In totaliteit vertoonden de beschikbare gegevens uit de observationele studies en uit de gerandomiseerde studies enige inconsequenties, waardoor een causaal verband tussen de abacavir-behandeling en het risico op het optreden van een myocardinfarct noch kan worden bevestigd, noch kan worden weerlegd. Tot op heden is er geen algemeen aanvaard biologisch mechanisme dat een mogelijke risicotoename kan verklaren. Bij het voorschrijven van Ziagen moet actie worden genomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) te minimaliseren.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De kans op geneesmiddelinteracties via P450 van andere geneesmiddelen met abacavir is gering. *In vitro* studies hebben aangetoond dat abacavir mogelijk cytochroom P450 1A1 (CYP1A1) kan remmen. P450 speelt geen belangrijke rol bij het metabolisme van abacavir, en abacavir laat beperkte mogelijkheden tot remming van het metabolisme via CYP3A4-enzym zien. Ook blijkt abacavir *in vitro*, bij klinische relevante concentraties, CYP2C9- of CYP2D6-enzymen niet te remmen. Inductie

van het levermetabolisme werd in klinische studies niet waargenomen. Daarom is er een geringe kans op interacties met antiretrovirale PI's en andere geneesmiddelen die via de belangrijke P450 enzymen worden gemetaboliseerd. Klinische studies hebben aangetoond dat er geen klinisch significante interacties tussen abacavir, zidovudine en lamivudine optreden.

Krachtige enzyminducers zoals rifampicine, fenobarbital en fenytoïne kunnen via hun effect op UDP-glucuronyltransferases de plasmaconcentraties van abacavir licht verlagen.

*Ethanol:* het metabolisme van abacavir wordt veranderd door gelijktijdig gebruik van alcohol met als gevolg een toename van de AUC van abacavir met ongeveer 41%. Deze bevindingen worden klinisch niet significant geacht. Abacavir heeft geen effect op het metabolisme van ethanol.

*Methadon:* in een farmacokinetische studie werd bij gelijktijdige toediening van 600 mg abacavir tweemaal daags en methadon een 35% reductie van de  $C_{max}$  van abacavir waargenomen en één uur vertraging in  $t_{max}$ , maar de AUC was onveranderd. De veranderingen in de farmacokinetiek van abacavir worden niet beschouwd als klinisch relevant. In deze studie verhoogde abacavir de gemiddelde systemische klaring van methadon met 22%. De inductie van geneesmiddel-metaboliserende enzymen kan daarom niet worden uitgesloten. Patiënten die worden behandeld met methadon en abacavir moeten worden gecontroleerd op de aanwezigheid van ontwenningsverschijnselen die een onderdosering aangeven en hertitratie van de methadondosis kan nodig zijn.

*Retinoïden:* retinoïdverbindingen worden geëlimineerd met behulp van alcoholdehydrogenase. Een interactie met abacavir is mogelijk, maar is niet onderzocht.

*Riociguat:* *In vitro* remt abacavir CYP1A1. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van riociguat (0,5 mg) aan hiv-patiënten, die een combinatie ontvingen van abacavir/dolutegravir/lamivudine (600 mg/50 mg /300 mg eenmaal per dag), leidden tot een ongeveer driemaal hogere riociguat AUC (0-∞) vergeleken met eerdere riociguat AUC (0-∞) gemeten bij gezonde proefpersonen. De riociguat-dosis moet mogelijk worden verlaagd. Raadpleeg de riociguatproductinformatie voor de doseringsaanbevelingen

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Als algemene regel geldt dat er zowel rekening moet worden gehouden met gegevens uit dieronderzoek als met klinische ervaring bij zwangere vrouwen wanneer wordt besloten om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van hiv bij zwangere vrouwen en daarmee voor vermindering van het risico op verticale overdracht van hiv aan pasgeborenen.

Uit dieronderzoek is toxiciteit voor de ontwikkelende embryo en foetus bij de rat, maar niet bij konijnen gebleken (zie rubriek 5.3). Het is aangetoond dat abacavir carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze data voor de mens is niet bekend. Bij de mens is overdracht van abacavir en/of de metabolieten ervan via de placenta aangetoond.

Bij zwangere vrouwen wijzen meer dan 800 uitkomsten na blootstelling in het eerste trimester en meer dan 1.000 uitkomsten na blootstelling in het tweede en derde trimester niet op misvormingen of op foetale/neonatale toxiciteit door abacavir. Gebaseerd op deze gegevens is het risico op misvormingen bij de mens onwaarschijnlijk.

### *Mitochondriale disfunctie*

Voor nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn meldingen geweest van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve baby's die *in utero* en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

## Borstvoeding

Abacavir en de metaboliëten hiervan worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van abacavir beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

## Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft aangetoond dat abacavir geen effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Ziagen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Voor veel gemelde bijwerkingen is het onduidelijk of ze gerelateerd zijn aan Ziagen, de vele andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van hiv-infectie of het resultaat zijn van het onderliggende ziekteproces.

Veel van in de onderstaande tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (misselijkheid, braken, diarree, koorts, lethargie, huiduitslag) bij patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir. Daarom moeten patiënten met één van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4).

Zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in gevallen waarin overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten definitief worden gestaakt.

Veel bijwerkingen zijn geen reden geweest om de behandeling te staken. De volgende overeenkomst is gebruikt voor de classificatie: zeer vaak ( $\geq 10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* anorexia

*Zeer zelden:* lactatacidose

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* hoofdpijn

#### Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* misselijkheid, braken, diarree

*Zelden:* pancreatitis

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Vaak:* huiduitslag (zonder systemische symptomen)

*Zeer zelden:* erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:* koorts, lethargie, vermoeidheid

#### Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

##### *Overgevoeligheid voor abacavir*

De tekenen en symptomen van deze overgevoeligheidsreactie worden hieronder opgesomd. Deze

werden opgemerkt in ofwel klinische studies ofwel de postmarketing surveillance. De reacties die gemeld zijn **bij ten minste 10%** van de patiënten met een overgevoeligheidsreactie zijn vetgedrukt weergegeven.

Vrijwel alle patiënten die overgevoeligheidsreacties ontwikkelen krijgen koorts en/of huiduitslag (meestal maculopapulair of urticarieel) als onderdeel van het syndroom, maar er zijn ook reacties opgetreden zonder huiduitslag of koorts. Andere belangrijke symptomen zijn gastro-intestinale, respiratoire of constitutionele symptomen, zoals lethargie en malaise.

<i>Huid</i>	<b>Huiduitslag</b> (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel)
<i>Gastro-intestinaal</i>	<b>Misselijkheid, braken, diarree, pijn in de buik</b> , zweren in de mond
<i>Respiratoir</i>	<b>Dyspneu, hoesten</b> , keelpijn, shocklong (ARDS), respiratoire insufficiëntie
<i>Overige</i>	<b>Koorts, lethargie, malaise</b> , oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis
<i>Neurologisch/Psychiatrie</i>	<b>Hoofdpijn</b> , paresthesieën
<i>Hematologisch</i>	Lymfopenie
<i>Lever/pancreas</i>	<b>Verhoogde leverfunctiewaarden</b> , hepatitis, leverfalen
<i>Spier- en skeletstelsel</i>	<b>Myalgie</b> , zelden myolysis, artralgie, verhoogd creatinefosfokinase
<i>Urologie</i>	Verhoogd creatinine, nierfalen

De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreacties verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn en waren in zeldzame gevallen fataal.

Het opnieuw starten van abacavir na een overgevoeligheidsreactie op abacavir leidt tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende overgevoeligheidsreactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden. Vergelijkbare reacties zijn ook incidenteel voorgekomen na het opnieuw starten van abacavir bij patiënten die voorafgaand aan de stopzetting van abacavir slechts één van de belangrijkste symptomen van overgevoeligheid (zie hierboven) hadden; en in zeer zeldzame gevallen zijn ook overgevoeligheidsreacties gezien wanneer de therapie werd hervat bij patiënten die geen voorafgaande symptomen van een overgevoeligheidsreactie hadden (patiënten van wie voordien gedacht werd dat ze abacavir verdroegen).

#### *Metabole parameters*

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Immuunreactiveringssyndroom*

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Osteonecrose*

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Veranderingen in laboratoriumwaarden

In gecontroleerde studies kwamen abnormale laboratoriumwaarden gerelateerd aan Ziagen soms voor, waarbij geen verschillen in incidentie worden waargenomen tussen de met Ziagen behandelde patiënten en de controlegroepen.

#### Pediatrische patiënten

1.206 Met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar van wie er 669 eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine kregen werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) (zie rubriek 5.1). In vergelijking tot volwassenen werden er geen aanvullende veiligheidsissues vastgesteld bij pediatriese personen die een een- of een tweemaal daagse dosering kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Enkelvoudige doses tot 1.200 mg en dagelijkse doses tot 1.800 mg abacavir werden toegediend aan patiënten in klinisch onderzoek. Er werden geen andere bijwerkingen gemeld dan de bijwerkingen, die gemeld worden bij normale doseringen. Het effect van hogere doses is niet bekend. In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd met het oog op aanwijzingen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en standaard ondersteunende therapie kan worden toegepast indien noodzakelijk. Het is niet bekend of abacavir kan worden verwijderd door peritoneale dialyse of hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: nucleoside-reverse transcriptaseremmers,  
ATC-code: J05AF06

#### Werkingsmechanisme

Abacavir is een NRTI. Het is een sterke, selectieve remmer van hiv-1 en hiv-2. Abacavir wordt intracellulair gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet, carbovir 5'-trifosfaat (TP). *In vitro* studies hebben aangetoond dat het werkingsmechanisme met betrekking tot hiv de remming van het hiv reverse transcriptase enzym is, met als gevolg ketenterminatie en een onderbreking van de virale replicatiecyclus. De antivirale activiteit van abacavir in celculturen werd niet geantagoniseerd wanneer deze stof gecombineerd werd met de nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir of zidovudine, de non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI) nevirapine, of de proteaseremmer (PI) amprenavir.

#### Resistentie

*In vitro* resistentie: abacavir-resistente hiv-1 isolaten werden *in vitro* geselecteerd en zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het reverse transcriptase (RT) codon-gebied (codons M184V, K65R, L74V en Y115F). Virale resistentie tegen abacavir ontwikkelt zich verhoudingsgewijs langzaam *in vitro*, waarbij er meerdere mutaties nodig zijn om een klinisch relevante toename in EC<sub>50</sub> ten opzichte van het "wild-type" virus te bereiken.

*In vivo resistentie (therapienaïeve patiënten):* isolaten van de meeste patiënten, die in pivotal klinische studies virologisch faalden op een regime met abacavir, vertoonden geen NRTI-geassocieerde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (45%) of alleen M184V of M184I selectie (45%). De algehele selectiefrequentie voor M184V of M184I was hoog (54%) en de selectie van L74V (5%), K65R (1%) en Y115F(1%) kwam minder voor. Het opnemen van zidovudine in het regime bleek de frequentie van L74V en K65R selectie in aanwezigheid van abacavir te verminderen (met zidovudine: 0/40, zonder zidovudine: 15/192, 8%).

Therapie	abacavir + Combivir <sup>1</sup>	abacavir + lamivudine + NNRTI	abacavir + lamivudine + PI (of PI/ritonavir)	Totaal
Aantal personen	282	1094	909	2285
Aantal met virologisch falen	43	90	158	291
Aantal op-therapie genotypes	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	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%)
TAM's <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir is een vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine
2. Omvat drie gevallen van non-virologisch falen en vier gevallen van onbevestigd virologisch falen.
3. Aantal personen met  $\geq 1$  thymidine-analogen geassocieerde mutaties (TAM's).

TAM's kunnen geselecteerd worden als thymidine-analogen zich verbinden aan abacavir. In een meta-analyse van zes klinische studies werden TAM's niet geselecteerd bij regimes met abacavir zonder zidovudine (0/127), maar werden wel geselecteerd bij regimes die abacavir en de thymidine-analogen zidovudine bevatten (22/86, 26%).

*In vivo resistentie (therapie-ervaren patiënten):* een klinisch significante vermindering van de gevoeligheid voor abacavir is aangetoond in klinische isolaten van patiënten met een ongecontroleerde virale replicatie, die voorbehandeld zijn met en resistent zijn tegen andere nucleosideremmers. In een meta-analyse van vijf klinische studies bij 166 personen, waarin abacavir was toegevoegd om de therapie te versterken, hadden 123 (74%) M184V/I, 50 (30%) T215Y/F, 45 (27%) M41L, 30 (18%) K70R en 25 (15%) D67N. K65R was afwezig en L74V en Y115F waren zeldzaam ( $\leq 3\%$ ). Berekende regressiemodellering van de predictieve waarde van genotype (aangepast voor baseline plasma hiv-1RNA [vRNA], CD4+ cellenaantal, hoeveelheid en duur van voorgaande antiretrovirale therapieën) liet zien dat de aanwezigheid van 3 of meer NRTI resistentie-geassocieerde mutaties samenging met een verminderde respons in week 4 ( $p=0,015$ ) of 4 of meer mutaties in mediaan week 24 ( $p\leq 0,012$ ). Bovendien veroorzaakt aminozuurinsertie op positie 69 of de Q151M mutatie, die normaal gesproken voorkomt bij A62V, V75I, F77L en F116Y, een hoog resistentieniveau voor abacavir.

Reverse transcriptase mutatie op uitgangsniveau	Week 4 (n = 166)		
	n	Mediane verandering vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Percentage met <400 kopieën/ml vRNA
Geen	15	-0,96	40%
Alleen M184V	75	-0,74	64%
Een NRTI-mutatie	82	-0,72	65%
Twee NRTI-geassocieerde mutaties	22	-0,82	32%
Drie NRTI-geassocieerde mutaties	19	-0,30	5%
Vier of meer NRTI-geassocieerde mutaties	28	-0,07	11%

*Fenotypische resistentie en kruisresistentie:* fenotypische resistentie tegen abacavir vereist M184V met ten minste één andere abacavir-selectieve mutatie, of M184V met meerdere TAM's. Fenotypische kruisresistentie tegen andere NRTI's met alleen de M184V of de M184I mutatie is beperkt. Zidovudine, didanosine, stavudine en tenofovir behouden hun antiretrovirale activiteit tegen dergelijke hiv-1-varianten. Echter, de aanwezigheid van M184V met K65R bewerkstelligt wel kruisresistentie tussen abacavir, tenofovir, didanosine en lamivudine, en de aanwezigheid van M184V met L74V bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir, didanosine en lamivudine. De aanwezigheid van M184V met Y115F bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir en lamivudine. Passend gebruik van abacavir kan worden aangewend met behulp van actuele aangeraden resistentie algoritmen.

Kruisresistentie tussen abacavir en antiretrovirale middelen uit een andere groep (bijv. PI's of NNRTI's) is onwaarschijnlijk.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het bewijs voor de meerwaarde van Ziagen is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van studies, uitgevoerd bij volwassen patiënten die niet eerder met anti-retrovirale middelen zijn behandeld met een doseringsschema van tweemaal daags 300 mg Ziagen in combinatie met zidovudine en lamivudine.

#### *Tweemaal daagse toediening (300 mg)*

- *Therapienaïeve volwassenen*

Van de volwassenen die werden behandeld met abacavir in combinatie met lamivudine en zidovudine had ongeveer 70% na een niet detecteerbare viral load (<400 kopieën/ml) met een overeenkomstige stijging in CD4-cellen ("intention-to-treat" analyse na 48 weken).

Eén gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie bij volwassenen heeft de combinatie van abacavir, lamivudine en zidovudine vergeleken met de combinatie indinavir, lamivudine en zidovudine. Vanwege het hoge percentage vroegtijdige beëindiging (42% van de patiënten stopte met de gerandomiseerde behandeling na 48 weken), kan geen definitieve conclusie getrokken worden over de equivalentie van de behandelregimes na 48 weken. Hoewel een gelijkwaardig antiviraal effect werd gezien tussen abacavir en indinavir bevattende regimes in termen van deel van patiënten met niet-detecteerbare viral load ( $\leq 400$  kopieën/ml; intention-to-treat analyse (ITT), 47% versus 49%; as-treated analyse (AT), 86% versus 94% voor respectievelijk abacavir- en indinavir-combinaties), zijn de resultaten gunstiger voor de indinavir-combinatie, voornamelijk voor patiënten met een hoge viral load ( $> 100.000$  kopieën/ml bij aanvang van de therapie; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% voor respectievelijk abacavir en indinavir).

In een multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie (CNA30024) werden 654 hiv-geïnfekteerde, niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten gerandomiseerd om ofwel tweemaal daags 300 mg abacavir, ofwel tweemaal daags 300 mg zidovudine te krijgen, beide in combinatie met tweemaal daags 150 mg lamivudine en eenmaal daags 600 mg efavirenz. De duur van de dubbelblinde behandeling was minimaal 48 weken. In de ‘intention-to-treat’ populatie (ITT) bereikten 70% van de patiënten in de abacavir groep, in vergelijking met 69% van de patiënten in de zidovudinegroep, een virologische response van  $\leq 50$  plasma hiv-1 RNA kopieën/ml in week 48 (puntschatting van het behandelingsverschil: 0,8; 95% BI -6,3, 7,9). In de analyse ‘as-treated’ (AT) was het verschil tussen beide armen meer uitgesproken (88% van de patiënten in de abacavirgroep tegen 95% van de patiënten in de zidovudinegroep (puntschatting van het behandelingsverschil: -6,8; 95% BI -11,8, -1,7). Echter, beide analyses waren vergelijkbaar met een conclusie van non-inferioriteit tussen de beide behandelingsarmen.

ACTG5095 was een gerandomiseerde (1:1:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die bij 1.147 antiretroviraalnaïeve, hiv-1 geïnfekteerde volwassenen 3 regimes heeft vergeleken: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Na een mediane follow-up periode van 32 weken werd aangetoond dat de triple therapie met de drie nucleosides ZDV/3TC/ABC virologisch inferieur was aan de twee andere behandelgroepen ongeacht de basaalwaarde van de virale lading ( $<$  of  $>$  100.000 kopieën/ml) met een virologisch falen (hiv RNA  $>$  200 kopieën/ml) bij 26% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC- groep, bij 16% uit de ZDV/3TC/EFV-groep en bij 13% uit de groep met combinatie van vier middelen. In week 48 waren de percentages van patiënten met hiv RNA  $<$ 50 kopieën/ml 63%, 80% en 86% voor de ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- en ZDV/3TC/ABC/EFV-groepen, respectievelijk. De “Study Data Safety Monitoring Board” stopte op dat moment de ZDV/3TC/ABC-behandeling vanwege het hogere percentage patiënten met virologisch falen. De overgebleven groepen bleven op blinde wijze doorgaan. Na een mediane follow-up periode van 144 weken werd een virologisch falen geconstateerd bij 25% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC/EFV-groep en bij 26% uit de ZDV/3TC/EFV-groep. Er was geen significant verschil tussen beide groepen op het moment van het eerste virologisch falen ( $p=0,73$ , log-rank test). In deze studie liet de toevoeging van ABC aan ZDV/3TC/EFV geen significant verbeterde werkzaamheid zien.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisch falen (hiv RNA $>$ 200 kopieën/ml)	32 weken	26%	16%	13%
	144 weken	-	26%	25%
Virologisch succes (48 weken hiv RNA $<$ 50 kopieën/ml)		63%	80%	86%

- *Eerder behandelde volwassenen*

Bij volwassenen die matig blootgesteld zijn geweest aan antiretrovirale therapie leidde het toevoegen van abacavir aan een antiretrovirale combinatietherapie tot een bescheiden voordeel in de afname van de viral load (mediane verlaging 0,44  $\log_{10}$  kopieën/ml na 16 weken).

Bij sterk met NRTI's voorbehandelde patiënten is de effectiviteit van abacavir zeer gering. De mate waarin de patiënt baat heeft bij abacavir als onderdeel van een nieuwe combinatietherapie hangt af van de aard en duur van eerdere behandelingen, waardoor hiv-1 varianten kunnen zijn geselecteerd met een kruisresistentie voor abacavir.

*Eenmaal daagse toediening (600 mg)*

- *Therapienaïeve volwassenen*



Het eenmaal daagse doseerschema van abacavir wordt ondersteund door een 48 weken durende, multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie (CNA30021) met 770 hiv-geïnfecteerde, niet eerder behandelde volwassen patiënten. Dit waren voornamelijk asymptomatische hiv-geïnfecteerde patiënten - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stadium A. Ze waren gerandomiseerd om ofwel eenmaal daags 600 mg abacavir ofwel tweemaal daags 300 mg te ontvangen, in combinatie met eenmaal daags efavirenz en lamivudine. Vergelijkbaar klinisch succes (puntschatting van behandelingsverschil -1,7, 95% BI -8,4, 4,9) werd waargenomen voor beide doseerschema's. Uit deze resultaten kan met 95% zekerheid worden geconcludeerd dat het echte verschil niet groter is dan 8,4% in het voordeel van het tweemaal daagse doseerschema. Dit mogelijke verschil is voldoende klein om een algemene conclusie van non-inferioriteit van eenmaal daags abacavir ten opzichte van tweemaal daags abacavir te trekken.

Er werd een lage, vergelijkbare overall incidentie van virologisch falen waargenomen (viral load > 50 kopieën/ml) in zowel de eenmaal daagse doseringsgroep als in de tweemaal daagse doseringsgroep (respectievelijk 10% en 8%). In het kleine monster voor genotypische analyse was een trend te zien naar een hoger aantal NRTI-geassocieerde mutaties in de eenmaal daagse versus de tweemaal daagse doseerschema's van abacavir. Geen harde conclusies konden worden getrokken vanwege de beperkte gegevens die deze studie oplevert. Langetermijngegevens van abacavir, toegediend als een eenmaal daags doseringsregime (meer dan 48 weken), zijn momenteel beperkt.

- *Eerder behandelde volwassenen*

In studie CAL30001 werden 182 voorbehandelde patiënten met virologisch falen gerandomiseerd en ze werden behandeld met ofwel de vast gecombineerde dosis abacavir/lamivudine (VGD) eenmaal daags ofwel 300 mg abacavir tweemaal daags samen met eenmaal daags 300 mg lamivudine, beiden in combinatie met tenofovir en een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten laten zien dat de VGD-groep non-inferieur is aan de tweemaal daags gedoseerde abacavir groep, gebaseerd op vergelijkbare reducties in hiv-1 RNA gemeten als gemiddeld oppervlak onder de curve minus de baseline (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kopieën/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> kopieën/ml respectievelijk, 95% BI -0,13, 0,38). De verhoudingen met hiv-1 RNA <50 kopieën/ml (50% versus 47%) en <400 kopieën/ml (54% versus 57%) waren ook vergelijkbaar in iedere groep (ITT-populatie). Echter, omdat er slechts matig ervaren patiënten in deze studie waren opgenomen met een onevenwichtigheid in de baseline virale load in de verschillende armen, moeten deze resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

In studie ESS30008 werden 260 patiënten met virologische suppressie op een eerstelijns behandelingschema bestaande uit 300 mg abacavir en 150 mg lamivudine, beiden tweemaal daags gedoseerd en een PI of een NNRTI, gerandomiseerd om ofwel deze behandeling voort te zetten ofwel om over te stappen op abacavir /lamivudine VGD met een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten laten zien dat de VGD groep werd geassocieerd met vergelijkbare virologische uitkomsten (non-inferieur) in vergelijking met de abacavir plus lamivudine-groep, gebaseerd op aantallen patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (respectievelijk 90% en 85%, 95% BI -2,7;13,5).

- *Aanvullende informatie:*

De veiligheid en werkzaamheid van Ziagen in een aantal verschillende combinatietherapieën met verscheidene geneesmiddelen is nog niet volledig beoordeeld (met name de combinatie met NNRTI's).

Abacavir dringt door in het cerebrospinale vocht (CSV) (zie rubriek 5.2) en heeft laten zien de hiv-1 spiegels in het CSV te reduceren. Er werden echter geen effecten op de neuropsychologische prestaties gezien toen abacavir werd toegediend aan patiënten met het AIDS-dementie-complex.

*Pediatrische patiënten:*

Binnen een gerandomiseerde, multicentre, gecontroleerde studie van met hiv geïnfecteerde pediatriese patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met onder

meer een eenmaal daagse vs. een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine. 1.206 Pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht die is gebaseerd op aanbevelingen uit behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime dat onder meer uit een tweemaal daagse dosering van abacavir en lamivudine bestond, werden 669 geschikte personen gerandomiseerd om óf door te gaan met tweemaal daags abacavir en lamivudine óf over te gaan naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende ten minste 96 weken. Hierbij moet worden opgemerkt dat van deze studie geen klinische gegevens beschikbaar waren van kinderen jonger dan 1 jaar oud. De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

**Virologische respons gebaseerd op een plasma hiv-1 RNA van minder dan 80 kopieën/ml op week 48 en week 96 bij de eenmaal daagse versus de tweemaal daagse abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)**

	<b>Tweemaal daags N (%)</b>	<b>Eenmaal daags N (%)</b>
<b>Week 0 (na <math>\geq</math>36 weken behandeling)</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
<b>Week 48</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
<b>Week 96</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risicoverschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

Van de groep met eenmaal daags gedoseerd abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze non-inferieur is aan de tweemaal daags groep op basis van de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van -12%, voor zowel het primaire eindpunt van <80 kopieën/ml op week 48 als op week 96 (secundaire eindpunt) en alle andere geteste drempels (<200 kopieën/ml, <400 kopieën/ml, <1.000 kopieën/ml), die allen ruim binnen deze non-inferioriteitsmarge vielen. Het testen van subgroep analyses op heterogeniteit van eenmaal vs. tweemaal daags toonde geen significant effect aan door geslacht, leeftijd of viral load bij de randomisatie. De conclusies ondersteunden non-inferioriteit ongeacht de analysemethode.

In een afzonderlijke studie bij kinderen waarin ongeblindeerde NRTI-combinaties (met of zonder geblindeerd nelfinavir) werden vergeleken, had een groter deel van de kinderen dat werd behandeld met abacavir en lamivudine (71%) of abacavir en zidovudine (60%) na 48 weken  $\leq$ 400 hiv-1 RNA kopieën/ml in vergelijking met kinderen die waren behandeld met lamivudine en zidovudine (47%) [p=0,09, "intention-to-treat"-analyse]. Op een vergelijkbare wijze had een groter aantal kinderen dat werd behandeld met combinaties die abacavir bevatten, na 48 weken  $\leq$ 50 hiv-1 RNA kopieën/ml (respectievelijk: 53%, 42% en 28%, p=0,07).

In een farmacokinetiekstudie (PENTA 15) gingen vier virologisch gecontroleerde personen jonger dan 12 maanden oud over van tweemaal daags abacavir plus lamivudine drank naar een eenmaal daags regime. Drie patiënten hadden een ondetecteerbare viral load en één persoon had een plasma hiv-RNA van 900 kopieën/ml op week 48. Bij deze personen werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

## Absorptie

Abacavir wordt snel en goed geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biobeschikbaarheid van oraal toegediend abacavir bij volwassenen bedraagt ongeveer 83%. Na orale toediening bedraagt de gemiddelde tijd ( $t_{max}$ ) voor het bereiken van de maximale serumconcentratie van abacavir ongeveer 1,5 uur voor de tabletten en ongeveer 1,0 uur voor de drank.

Er zijn geen verschillen gezien tussen de AUC van de tablet en van de oplossing. Bij een therapeutische dosis van tweemaal daags 300 mg, is de gemiddelde (CV) steady-state  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van abacavir ongeveer gelijk aan respectievelijk 3,00 microgram/ml (30%) en 0,01 microgram/ml (99%). De gemiddelde (CV) AUC tijdens een doseringsinterval van 12 uur was 6,02 microgram.uur/ml (29%), equivalent met een dagelijkse AUC van ongeveer 12,0 microgram.uur/ml. De  $C_{max}$  waarde voor de drank ligt iets hoger dan voor de tablet. Na een dosering van 600 mg abacavir tabletten, was de gemiddelde (CV)  $C_{max}$  van abacavir ongeveer 4,26 microgram.uur/ml (28%) en de gemiddelde (CV)  $AUC_{\infty}$  was 11,95 microgram.uur/ml (21%).

Voedsel vertraagde de opname en verlaagde de  $C_{max}$  maar had geen effect op plasma concentraties (AUC). Daarom kan Ziagen met of zonder voedsel worden ingenomen.

## Distributie

Na intraveneuze toediening was het schijnbare verdelingsvolume ongeveer 0,8 l/kg. Deze gegevens duiden erop dat abacavir gemakkelijk doordringt in de lichaamsweefsels.

Studies bij met hiv geïnfecteerde patiënten hebben een goede penetratie van abacavir in het CSV laten zien, met een concentratieverhouding CSV: plasma AUC-ratio van 30-44%. Wanneer tweemaal daags 600 mg abacavir werd gegeven waren de gemeten  $C_{max}$  waarden 9 maal hoger dan de  $IC_{50}$  van abacavir van 0,08  $\mu$ g/ml of 0,26  $\mu$ M.

Plasma-eiwitbindingstudies *in vitro* geven aan dat abacavir in therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (ca. 49%) bindt aan humane plasma-eiwitten, hetgeen duidt op een geringe waarschijnlijkheid van interacties met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

## Biotransformatie

Abacavir wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, waarbij ongeveer 2% van de toegediende dosis onveranderd renaal wordt uitgescheiden. De belangrijkste metabolisatieweg bij de mens is via alcoholdehydrogenase en via glucuronidering, waarbij het 5'-carboxylzuur en het 5'-glucuronide worden gevormd, die ongeveer 66% van de toegediende dosis vormen. De metabolieten worden in de urine uitgescheiden.

## Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van abacavir is 1,5 uur. Na meerdere orale doses abacavir van 300 mg tweemaal daags is er geen sprake van significante accumulatie van abacavir. Eliminatie van abacavir vindt plaats via levermetabolisme met daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten in voornamelijk de urine. De metabolieten en onveranderd abacavir vormen 83% van de toegediende abacavir dosis in de urine. De rest wordt geëlimineerd in de feces.

## Intracellulaire farmacokinetiek

In een studie met 20 hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld worden met tweemaal daags 300 mg abacavir, waarvan slechts een 300 mg dosis genomen wordt voorafgaand aan de monsterafname periode van 24 uur, was het geometrische gemiddelde terminale carbovir-TP intracellulaire halfwaardetijd bij steady-state 20,6 uur, vergeleken met het geometrische gemiddelde abacavir halfwaardetijd in plasma in deze studie van 2,6 uur. In een cross-overstudie bij 27 hiv-geïnfecteerde

patiënten was de intracellulaire carbovir-TP blootstelling hoger in de eenmaal daagse abacavir 600 mg groep (AUC<sub>24,ss</sub> + 32 %, C<sub>max24,ss</sub> + 99 % en C<sub>dal</sub> + 18 %), vergeleken met de groep die tweemaal daags 300 mg ontving. Alles bij elkaar ondersteunen deze gegevens het gebruik van eenmaal daags 600 mg abacavir voor de behandeling van hiv-geïnficeerde patiënten. Daarnaast is de effectiviteit en de veiligheid van de eenmaal daags gedoseerde abacavir aangetoond in een centrale klinische studie (CNA30021 – zie rubriek 5.1).

### Speciale patiëntengroepen

#### *Verminderde leverfunctie*

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever. De farmacokinetiek van abacavir is bestudeerd bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 5-6) die een dosis van 600 mg ontvingen; de mediane (bereik) AUC waarde was 24,1 (10,4 tot 54,8) microgram.uur/ml. De resultaten toonden een gemiddelde (90% BI) 1,89-voudige [1,32; 2,70]verhoging van de abacavir-plasmaconcentratie en een 1,58-voudige [1,22; 2,04] verhoging van de halfwaardetijd van abacavir aan. Er is geen definitieve aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met een lichte vermindering van de leverfunctie door de aanzienlijke verschillen in de blootstelling aan abacavir. Abacavir wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie.

#### *Verminderde nierfunctie*

Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij ongeveer 2% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan die van patiënten met een normale nierfunctie. Daarom is er geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Uitgaande van de beperkte ervaring moet Ziagen worden vermeden bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

Uit klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen blijkt dat abacavir snel en goed wordt geabsorbeerd uit de drank en de tabletformuleringen toegediend aan kinderen. Er is aangetoond dat de plasma-abacavir-blootstelling gelijk is voor beide formuleringen indien ze in dezelfde dosering worden toegediend. Kinderen die de abacavir drank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een plasma-abacavir blootstelling die vergelijkbaar is met die van volwassenen. Kinderen die abacavir tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime bereiken een hogere plasma-abacavir blootstelling dan kinderen die de drank krijgen, aangezien er met de tabletformulering hogere mg/kg doses worden toegediend.

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens om het gebruik van Ziagen bij baby's jonger dan 3 maanden aan te bevelen. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn wijzen erop dat een dosis van de drank van 2 mg/kg bij neonaten jonger dan 30 dagen leidt tot gelijke of hogere AUC's in vergelijking met de 8 mg/kg dosering van de drank die wordt toegediend aan oudere kinderen.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan 3 farmacokinetiekstudies (PENTA 13, PENTA 15 en ARROW PK substudie) waarin kinderen jonger dan 12 jaar oud waren toegelaten. De gegevens zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

### **Samenvatting van de steady-state plasma abacavir AUC (0-24) (µg.uur/ml) en statistische**

## vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies

Studie	Leeftijdsgroep	Abacavir 16 mg/kg eenmaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Abacavir 8 mg/kg tweemaal daagse dosering Geometrisch gemiddelde (95% BI)	Eenmaal-versus Tweemaal daags vergelijking GLS gemiddelde ratio (90% BI)
ARROW PK Substudie Deel 1	3 tot 12 jaar (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 tot 36 maanden (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

In de PENTA 15 studie zijn de geometrisch gemiddelde plasma-abacavir AUC's (0-24) (95% BI) van de vier personen jonger dan 12 maanden oud die overgaan van een tweemaal daags naar een eenmaal daags regime (zie rubriek 5.1) 15,9 (8,86, 28,5) µg.uur/ml bij de eenmaal daagse dosering en 12,7 (6,52, 24,6) µg.uur/ml bij de tweemaal daagse dosering.

### Ouderen

De farmacokinetiek van abacavir is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Abacavir was niet mutageen in bacteriële testsystemen maar vertoonde activiteit *in vitro* in een humane lymfocyt-chromosoomafwijkingen-test, de muislymfoomtest en in de *in vivo* micronucleus-test. Dit is in overeenstemming met de bekende activiteit van andere nucleoside-analogen. Deze resultaten duiden erop dat abacavir zowel *in vivo* als *in vitro* in hoge testconcentraties in geringe mate in staat is chromosoombeschadigingen te veroorzaken.

In carcinogeniciteitsstudies met oraal toegediend abacavir bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van maligne en niet-maligne tumoren gevonden. Maligne tumoren traden op in de preputiumklieren bij mannelijke dieren en in de clitorisklieren bij vrouwelijke dieren van beide soorten, in de schildklier van mannelijke ratten en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke ratten.

De meerderheid van deze tumoren trad op bij de hoogste abacavir dosering van 330/mg/kg dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten. De tumor in de preputiumklieren was hierop een uitzondering, deze trad op bij een dosis van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling bij een dosering waarbij geen effect optreedt bij muizen en ratten komt overeen met drie tot zeven maal de verwachte systemische blootstelling bij mensen. Hoewel het carcinogene risico voor de mens onbekend is, suggereren deze data dat het potentiële klinische voordeel voor de mens opweegt tegen het carcinogene risico.

In preklinische toxicologiestudies werd aangetoond dat behandeling met abacavir het gewicht van de lever bij apen en ratten verhoogt. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische studies, dat abacavir hepatotoxisch is. Bovendien is er geen autoinductie van het abacavir metabolisme of inductie van het metabolisme van andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen waargenomen bij de mens.

Lichte degeneratie van het myocard werd waargenomen in de harten van ratten en muizen na toediening van abacavir gedurende twee jaar. De systemische belasting was gelijkwaardig met zeven

tot 24 maal de verwachte systemische belasting in de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is nog niet vastgesteld.

In reproductietoxiciteitsstudies werd embryofetale toxiciteit waargenomen bij ratten, maar niet bij konijnen. Deze waarnemingen waren o.a. afgenomen foetaal lichaamsgewicht, foetaal oedeem, en een toename in skeletafwijkingen/misvormingen, vroege intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het teratogene potentieel van abacavir vanwege deze embryofetale toxiciteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij de rat heeft aangetoond dat abacavir geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol 70% (E420)  
Natriumsaccharine  
Natriumcitraat  
Citroenzuur watervrij  
Methylparahydroxybenzoesaat (E218)  
Propylparahydroxybenzoesaat (E216)  
Propyleenglycol (E1520)  
Maltodextrine  
Melkzuur  
Glyceryltriacetaat  
Kunstmatige aardbeiensmaakstof en bananensmaakstof  
Water (gezuiverd)  
Natriumhydroxide en/of zoutzuur voor de pH-aanpassing

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na de eerste opening van de fles: 2 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ziagen drank wordt geleverd in hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen met een voor kinderen moeilijk te openen sluiting, met daarin 240 ml drank. De verpakking bevat ook een polyethyleen verbindingstuk voor de doseerspuit en een 10 ml doseerspuit voor oraal gebruik, bestaande uit een polypropyleen cilinder (met een maatverdeling in milliliters) en een polyethyleen zuiger.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Een plastic verbindingstuk en doseerspuit voor oraal gebruik worden bijgeleverd voor het nauwkeurig afmeten van de voorgeschreven dosis van de drank. Het verbindingstuk wordt in de nek van de fles

geplaatst en de spuit wordt hieraan bevestigd. De fles wordt omgekeerd en het juiste volume wordt opgetrokken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/112/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juli 1999  
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

### **Filmomhulde tabletten**

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

### **Drank**

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EC. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS/TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziagen 300 mg filmomhulde tabletten  
abacavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg abacavir (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten met breukstreep

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Maak het bijgesloten waarschuwingskaartje los, het bevat belangrijke informatie over de veiligheid van het product.**

**WAARSCHUWING!** Neem, in geval van symptomen van een overgevoelighedsreactie, **ONMIDDELLIJK** contact op met uw arts.

**Hier trekken.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/112/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ziagen 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziagen 300 mg tabletten

abacavir

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **TEKST WAARSCHUWINGSKAART**

### **kant 1**

**BELANGRIJK - WAARSCHUWINGSKAART**  
**ZIAGEN (abacavir) tabletten**  
**Draag deze kaart altijd bij u.**

Omdat Ziagen abacavir bevat, kunnen sommige patiënten die Ziagen gebruiken een overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reactie) krijgen **die levensbedreigend kan zijn** indien u doorgaat met het gebruik van Ziagen. **NEEM ONMIDDELIJK CONTACT OP MET UW ARTS** voor advies over het al dan niet stoppen met het gebruiken van Ziagen als:

**1) u huiduitslag krijgt OF**

**2) u één of meer klachten krijgt uit ten minste TWEE van de volgende groepen:**

- koorts
- kortademigheid, pijnlijke keel of hoesten
- misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
- erge vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

Als u met Ziagen bent gestopt vanwege een dergelijke reactie **MAG U NOOIT MEER** Ziagen of andere abacavir bevattende geneesmiddelen (d.w.z. Kivexa, Trizivir of Triumeq) **GEBRUIKEN**, omdat u anders **binnen enkele uren** een levensbedreigende verlaging van uw bloeddruk kunt krijgen of kunt overlijden.

**Z.O.Z.**

### **kant 2**

U moet onmiddellijk uw arts raadplegen als u denkt dat u een overgevoeligheidsreactie op Ziagen heeft.

Noteer hieronder naam en telefoonnummer van uw arts:

Naam arts:.....Tel: .....

**Indien u uw arts niet kunt bereiken moet u zo snel mogelijk elders medische hulp zoeken (bijvoorbeeld op de Eerste Hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis).**

Voor algemene informatie over Ziagen kunt u contact opnemen met ViiV Healthcare BV, tel: + 31 (0)33 2081199.



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS - DRANK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziagen 20 mg/ml drank  
abacavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere milliliter drank bevat 20 mg abacavir (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat onder andere: sorbitol (340 mg/ml, E420), methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216). Zie de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

240 ml drank.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Maak het bijgesloten waarschuwingskaartje los, het bevat belangrijke informatie over de veiligheid van het product.**

**WAARSCHUWING!** Neem, in geval van symptomen van een overgevoeligheidsreactie, **ONMIDDELLIJK** contact op met uw arts.

**Hier trekken.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

De drank 2 maanden na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/112/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ziagen 20 mg-ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET - DRANK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziagen 20 mg/ml drank  
abacavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere milliliter drank bevat 20 mg abacavir (als sulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat onder andere: sorbitol (340 mg/ml, E420), methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

240 ml drank.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

De drank 2 maanden na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/112/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## TEKST WAARSCHUWINGSKAART

### kant 1

**BELANGRIJK – WAARSCHUWINGSKAART**  
**ZIAGEN (abacavir) drank**  
**Draag deze kaart altijd bij u.**

Omdat Ziagen abacavir bevat kunnen sommige patiënten die Ziagen gebruiken een overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reactie) krijgen **die levensbedreigend kan zijn** indien u doorgaat met het gebruik van Ziagen. **NEEM ONMIDDELIJK CONTACT OP MET UW ARTS voor advies over het al dan niet stoppen met het gebruiken van Ziagen als:**

- 1) u huiduitslag krijgt **OF**
- 2) u één of meer klachten krijgt uit ten minste **TWEE** van de volgende groepen:
  - koorts
  - kortademigheid, pijnlijke keel of hoesten
  - misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
  - erge vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

Als u met Ziagen bent gestopt vanwege een dergelijke reactie **MAG U NOOIT MEER** Ziagen of andere abacavir bevattende geneesmiddelen (d.w.z. Kivexa, Trizivir of Triumeq) **GEBRUIKEN**, omdat u anders **binnen enkele uren** een levensbedreigende verlaging van uw bloeddruk kunt krijgen of kunt overlijden.

**Z.O.Z.**

### kant 2

U moet onmiddellijk uw arts raadplegen als u denkt dat u een overgevoeligheidsreactie op Ziagen heeft.

Noteer hieronder naam en telefoonnummer van uw arts:

Naam arts:.....Tel: .....

**Indien u uw arts niet kunt bereiken moet u zo snel mogelijk elders medische hulp zoeken (bijvoorbeeld op de Eerste Hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis).**

Voor algemene informatie over Ziagen kunt u contact opnemen met ViiV Healthcare BV, tel: + 31 (0)33 2081199.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Ziagen 300 mg filmomhulde tabletten** abacavir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **BELANGRIJK – Overgevoeligheidsreacties**

**Ziagen bevat abacavir** (dit is ook de werkzame stof in geneesmiddelen als **Kivexa**, **Triumeq** en **Trizivir**). Sommige patiënten die abacavir gebruiken kunnen een **overgevoeligheidsreactie** (een ernstige allergische reactie) krijgen. Deze reactie kan levensbedreigend zijn wanneer men doorgaat met het gebruik van middelen die abacavir bevatten.

**U moet alle informatie, die onder de kop “Overgevoeligheidsreacties” staat vermeld in rubriek 4, zorgvuldig lezen.**

In de Ziagen verpakking zit een **Waarschuwingskaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoeligheid voor abacavir. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ziagen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ziagen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Ziagen wordt gebruikt om een hiv-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) te behandelen.**

Ziagen bevat als werkzaam bestanddeel abacavir. Abacavir behoort tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die nucleoside analoge reversetranscriptaseremmers (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors - NRTI's*) worden genoemd.

Ziagen geneest de hiv-infectie niet; het vermindert het aantal virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat dit aantal op een laag niveau blijft. Het verhoogt ook het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het bestrijden van infecties.

Niet iedereen reageert op dezelfde wijze op de behandeling met Ziagen. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.



## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor abacavir (of voor andere geneesmiddelen die abacavir bevatten – zoals **Trizivir**, **Triumeq** of **Kivexa**) of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoelighedsreacties in rubriek 4.**

**Overleg met uw arts** als u denkt dat dit op u van toepassing is.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sommige patiënten die Ziagen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's als:

- u een **matige of ernstige leveraandoening** heeft
- u ooit een **leveraandoening**, waaronder hepatitis B of C, heeft gehad
- u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- u een **ernstige nieraandoening** heeft

**Overleg met uw arts als één van de hierboven staande punten voor u geldt.** Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt.

**Zie rubriek 4 voor meer informatie.**

### Overgevoelighedsreacties voor abacavir

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben, kunnen een **overgevoelighedsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen.

**Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoelighedsreacties in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### Risico op een hartaanval

Het kan niet worden uitgesloten dat het risico op een hartaanval wordt verhoogd door abacavir.

**Vertel het uw arts** als u hartproblemen heeft, als u rookt, of als u andere ziektes zoals een hoge bloeddruk of diabetes heeft waardoor u een groter risico kunt hebben op een hartaandoening.

Stop niet met het innemen van Ziagen, behalve als uw arts u dit adviseert.

### Let op belangrijke symptomen

Sommige patiënten die geneesmiddelen voor een hiv-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet op de hoogte zijn van belangrijke tekenen en symptomen waarop u moet letten wanneer u Ziagen gebruikt.

**Lees de informatie “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv” in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**Gebruikt u naast Ziagen nog andere geneesmiddelen**, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of voor andere middelen die u zonder recept kunt krijgen.

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Ziagen gebruikt.

### **Sommige geneesmiddelen hebben een wisselwerking met Ziagen**

Hieronder vallen:

- **fenytoïne**, wordt gebruikt om **epilepsie** te behandelen.  
**Vertel het uw arts** als u fenytoïne gebruikt. Uw arts kan het nodig vinden u te controleren terwijl u Ziagen gebruikt.

- **methadon**, gebruikt als **vervanger van heroïne**. Abacavir verhoogt de snelheid waarmee methadon uit het lichaam wordt verwijderd. Als u methadon gebruikt, zult u gecontroleerd worden op ontwenningverschijnselen. Het kan zijn dat uw methadondosering moet worden aangepast. **Vertel het uw arts** als u methadon gebruikt.
- **riociguat**, voor de behandeling van **hoge bloeddruk in de bloedvaten** (de longslagaders) die bloed van het hart naar de longen voeren. Uw arts moet mogelijk uw riociguatdosis verlagen, omdat abacavir het niveau van riociguat in uw bloed kan verhogen.

### Zwangerschap

**Het gebruik van Ziagen tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.** Ziagen en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's.

**Indien u** tijdens uw zwangerschap **Ziagen heeft gebruikt**, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

### Borstvoeding

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Ziagen kan ook in de moedermelk terecht komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag.**

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

**Ga niet autorijden of bedien geen machines**, behalve als u zich goed voelt.

### Belangrijke informatie over sommige andere hulpstoffen van Ziagen-tabletten.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Slik de tabletten door met water. Ziagen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u de tabletten niet kunt doorslikken, kunt u de tabletten fijnmaken en vermengen met een kleine hoeveelheid voedsel of drank en hierna de gehele dosis onmiddellijk innemen.

### Blijf regelmatig contact houden met uw arts

Ziagen helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag gebruiken om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de hiv-besmetting.

**Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van Ziagen** zonder het advies van uw arts.

### Hoeveel Ziagen moet u innemen?

#### Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen

**De gebruikelijke dosering Ziagen is 600 mg per dag.** Dit kan worden ingenomen als één 300 mg tablet tweemaal daags of als twee 300 mg tabletten eenmaal daags.

#### Kinderen vanaf één jaar die minder dan 25 kg wegen

De te geven dosis hangt af van het gewicht van uw kind. De aanbevolen dosis is:

- **Kinderen die ten minste 20 kg en minder dan 25 kg wegen:** de gebruikelijke dosering Ziagen is 450 mg per dag. Dit kan worden gegeven als 150 mg (een halve tablet) 's morgens en 300 mg (een hele tablet) 's avonds, of als 450 mg (anderhalve tablet) eenmaal per dag, zoals door uw arts geadviseerd.
- **Kinderen die ten minste 14 kg en minder dan 20 kg wegen:** de gebruikelijke dosering Ziagen is 300 mg per dag. Dit kan worden gegeven als 150 mg (een halve tablet) tweemaal daags, of 300 mg (een hele tablet) eenmaal per dag, zoals door uw arts geadviseerd.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Er is ook een drank (20 mg abacavir/ml) beschikbaar voor de behandeling van kinderen van drie maanden en ouder en met een gewicht van minder dan 14 kg, of voor patiënten die een lagere dosis dan gebruikelijk nodig hebben of voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Wanneer u per ongeluk te veel Ziagen heeft ingenomen, vertel dit dan aan uw arts of aan uw apotheker, of neem contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor verder advies.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen.

Het is belangrijk om Ziagen op geregelde tijdstippen in te nemen omdat onregelmatig gebruik het risico op overgevoeligheidsreacties kan verhogen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Wanneer u bent gestopt met het innemen van Ziagen, om welke reden dan ook, en vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of omdat u een andere ziekte heeft.

**Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met innemen.** Uw arts zal controleren of uw symptomen in verband staan met een overgevoeligheidsreactie. Als uw arts denkt dat dit het geval zou kunnen zijn, **mag u nooit meer Ziagen, of een ander geneesmiddel dat abacavir bevat (bijvoorbeeld Triumeq, Trizivir of Kivexa), gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Als uw arts u adviseert om weer te starten met Ziagen, kan uw arts u vragen om de eerste dosis te nemen in een omgeving waar het mogelijk is om snel medische hulp te verlenen als u dat nodig heeft.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u wordt behandeld voor hiv, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een bijwerking van Ziagen is (of van andere geneesmiddelen die u gebruikt), of een effect van de ziekte hiv zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben, kunnen een **overgevoeligheidsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen. Dit wordt beschreven in deze bijsluiters in het kader met de kop 'Overgevoeligheidsreacties'.

**Het is van groot belang dat u de informatie over deze ernstige reactie leest en begrijpt.**

**Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Ziagen** als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de hiv-combinatietherapie optreden.

Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv” te lezen.

### **Overgevoelighedsreacties**

**Ziagen** bevat **abacavir** (dit is ook een werkzame stof van **Trizivir**, **Triumeq** en **Kivexa**).

Abacavir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoelighedsreactie wordt genoemd. Deze overgevoelighedsreacties worden vaker gezien bij mensen die geneesmiddelen met abacavir gebruiken.

#### **Welke patiënten krijgen deze reactie?**

Iedereen die Ziagen inneemt kan een overgevoelighedsreactie op abacavir ontwikkelen, dit kan levensbedreigend zijn als men doorgaat met het innemen van Ziagen.

De kans dat u een dergelijke reactie krijgt is waarschijnlijker als u het zogeheten **HLA-B\*5701** gen heeft (maar u kunt een reactie krijgen zelfs als u dit gen niet heeft). Er moet bij u een test gedaan zijn of u dit gen heeft, voordat Ziagen werd voorgeschreven. **Als u weet dat u dit gen heeft, vertel dat aan uw arts voordat u Ziagen inneemt.**

Ongeveer 3 tot 4 op de 100 patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld met abacavir en niet het HLA-B\*5701 gen hadden, ontwikkelden een overgevoelighedsreactie.

#### **Wat zijn de symptomen?**

De meest voorkomende symptomen zijn:

- **koorts** (hoge lichaamstemperatuur) en **huiduitslag**

Andere vaak voorkomende symptomen zijn:

- misselijkheid (zich ziek voelen), overgeven (ziek zijn), diarree, buik(maag)pijn, erge vermoeidheid

Andere symptomen zijn onder andere:

gewrichtspijn of spierpijn, gezwollen nek, kortademigheid, zere keel, hoest, af en toe hoofdpijn, oogontsteking (*conjunctivitis*), mondzweren, lage bloeddruk, tintelingen of een doof gevoel in handen of voeten.

#### **Wanneer treden deze reacties op?**

Overgevoelighedsreacties kunnen op elk moment gedurende de behandeling met Ziagen beginnen, maar het meest waarschijnlijk is gedurende de eerste 6 weken van de behandeling.

**Als u zorgt voor een kind dat wordt behandeld met Ziagen, is het belangrijk dat u de informatie over deze overgevoelighedsreactie begrijpt. Als uw kind onderstaande symptomen krijgt, is het van essentieel belang dat u de gegeven instructies opvolgt.**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als:**

- 1. u huiduitslag krijgt, OF**
- 2. u symptomen krijgt uit ten minste twee van de volgende groepen:**
  - koorts
  - kortademigheid, zere keel of hoesten
  - misselijkheid of braken, diarree of buikpijn
  - ernstige vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

**Uw arts kan u aanraden om te stoppen met het gebruik van Ziagen.**

**Als u gestopt bent met het gebruik van Ziagen**

Als u met Ziagen gestopt bent vanwege een overgevoeligheidsreactie, **mag u NOOIT MEER Ziagen, of andere geneesmiddelen die abacavir bevatten (bijvoorbeeld Trizivir, Triumeq of Kivexa), gebruiken.** Als u dit wel doet kan binnen enkele uren een gevaarlijke bloeddrukval optreden, die tot de dood zou kunnen leiden.

Als u bent gestopt met het innemen van Ziagen, om welke reden dan ook, en vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of omdat u een andere ziekte heeft:

**Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint.** Uw arts zal controleren of uw symptomen in verband staan met een overgevoeligheidsreactie. Als uw arts denkt dat dit het geval zou kunnen zijn, **zal hij u zeggen nooit meer Ziagen, of een ander geneesmiddel dat abacavir bevat (bijvoorbeeld Trizivir, Triumeq of Kivexa), te gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Af en toe zijn overgevoeligheidsreacties opgetreden wanneer de behandeling met abacavir bevattende middelen werd hervat bij patiënten bij wie slechts één symptoom van de Waarschuwingkaart was gemeld voordat de behandeling werd gestopt.

Zeer zelden hebben patiënten die in het verleden abacavir bevattende geneesmiddelen hadden gebruikt zonder symptomen van overgevoeligheid een overgevoeligheidsreactie gehad wanneer zij deze geneesmiddelen opnieuw gebruikten.

Als uw arts het advies geeft dat u opnieuw kunt gaan beginnen met Ziagen, kan aan u gevraagd worden om de eerste doseringen te nemen in een omgeving waar u snel medische hulp kunt krijgen als dat nodig is.

**Als u overgevoelig bent voor Ziagen moet u al uw ongebruikte Ziagen-tabletten inleveren voor een veilige vernietiging.** Vraag uw arts of apotheker om advies.

In de Ziagen-verpakking zit een **Waarschuwingkaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoeligheidsreacties. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10** patiënten:

- overgevoeligheidsreactie
- zich ziek voelen (*misselijkheid*)
- hoofdpijn
- ziek zijn (*overgeven*)
- diarree
- verlies van eetlust
- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- huiduitslag

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000** patiënten:

- ontsteking van de alveesklier (*pancreatitis*)

### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000** patiënten:

- huiduitslag, waarbij blaren gevormd kunnen worden; deze blaren zien eruit als kleine inslagen (centrale donkere plekken, omgeven door een blekere oppervlakte met een donkere ring aan de rand) (*erythema multiforme*)
- een uitgebreide uitslag met blaren en een vervellende huid, in het bijzonder rond de mond, de neus, de ogen en de geslachtsorganen (*syndroom van Stevens-Johnson*) en een ernstiger vorm van uitslag waarbij huidvervelling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak optreedt (*toxische epidermale necrolyse*)

- lactatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)

**Als u één van deze symptomen opmerkt, zoek dan dringend contact met een arts.**

### **Als u bijwerkingen krijgt**

**Neem contact op met uw arts of apotheker** wanneer één van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter staan.

### **Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv**

Combinatietherapie, waaronder Ziagen, kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-behandeling.

### **Symptomen van infectie en ontsteking**

#### **Oude infecties kunnen weer de kop opsteken**

Patiënten met een vergevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op het ontwikkelen van ernstige infecties (opportunistische infecties). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden tekenen en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties. Normaal gesproken zijn de symptomen onder meer **koorts**, plus enkele van de volgende:

- hoofdpijn
- maagpijn
- moeilijkheden met ademen

In zeldzame gevallen kan het immuunsysteem, als het sterker wordt, ook gezond lichaamsweefsel aanvallen (*auto-immuunziekten*). De symptomen van auto-immuunziekten kunnen vele maanden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor uw hiv-infectie optreden. Deze symptomen kunnen onder meer zijn:

- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag) of beven
- hyperactiviteit (overmatige rusteloosheid en beweging)
- zwakte die in de handen en voeten begint en zich in de richting van de romp van het lichaam verplaatst

Als u tijdens het gebruik van Ziagen symptomen krijgt, die wijzen op een infectie:

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts.** Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.

#### **U kunt problemen krijgen met uw botten**

Sommige patiënten die een hiv-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:

- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroiden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben

#### **Tekenen van osteonecrose zijn onder meer:**

- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u één van deze symptomen opmerkt:

**Neem contact op met uw arts.**

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum.

Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar.

De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof van elke filmomhulde Ziagen tablet met breukstreep is 300 mg abacavir (als sulfaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn: in de tablet kern: microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat en colloïdaal watervrij silica. De tabletomhulling bevat: triacetine, methylhydroxypropylcellulose, titaandioxide, polysorbaat 80 en geel ijzeroxide.

### **Hoe ziet Ziagen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De Ziagen filmomhulde tabletten zijn aan beide zijden gegraveerd met "GX 623". De tabletten met breukstreep zijn geel en capsulevormig en worden geleverd in blisterverpakkingen van 60 tabletten.

#### **Fabrikant**

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

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869



**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Ziagen 20 mg/ml drank** abacavir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan - schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **BELANGRIJK – Overgevoeligheidsreacties**

**Ziagen bevat abacavir** (dit is ook de werkzame stof in geneesmiddelen als **Kivexa**, **Triumeq** en **Trizivir**). Sommige patiënten die abacavir gebruiken kunnen een **overgevoeligheidsreactie** (een ernstige allergische reactie) krijgen. Deze reactie kan levensbedreigend zijn wanneer men doorgaat met het gebruik van middelen die abacavir bevatten.

**U moet alle informatie, die onder de kop “Overgevoeligheidsreacties” staat vermeld in rubriek 4, zorgvuldig lezen.**

In de Ziagen verpakking zit een **Waarschuwingskaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoeligheid voor abacavir. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ziagen Drank en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Ziagen Drank en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Ziagen wordt gebruikt om een hiv-infectie (infectie met het humane immunodeficiëntievirus) te behandelen.**

Ziagen bevat als werkzaam bestanddeel abacavir. Abacavir behoort tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die nucleoside analoge reversetranscriptaseremmers (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors - NRTI's*) worden genoemd.

Ziagen geneest de hiv-infectie niet; het vermindert het aantal virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat dit aantal op een laag niveau blijft. Het verhoogt ook het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij het bestrijden van infecties.

Niet iedereen reageert op dezelfde wijze op een behandeling met Ziagen. Uw arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor abacavir (of voor andere geneesmiddelen die abacavir bevatten – zoals **Triumeq**, **Trizivir** of **Kivexa**) of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6

**Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoelighedsreacties in rubriek 4.**

**Overleg met uw arts** als u denkt dat dit op u van toepassing is.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sommige patiënten die Ziagen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's als:

- u een **matige of ernstige leveraandoening** heeft
- u ooit een **leveraandoening**, waaronder hepatitis B of C, heeft gehad
- u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)
- u een **ernstige nieraandoening** heeft

**Overleg met uw arts als één van de hierboven staande punten voor u geldt.** Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt.

**Zie rubriek 4 voor meer informatie.**

### Overgevoelighedsreacties voor abacavir

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben, kunnen een **overgevoelighedsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen.

**Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoelighedsreacties in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### Risico op een hartaanval

Het kan niet worden uitgesloten dat het risico op een hartaanval wordt verhoogd door abacavir.

**Vertel het uw arts** als u hartproblemen heeft, als u rookt, of als u andere ziektes zoals een hoge bloeddruk of diabetes heeft waardoor u een groter risico kunt hebben op een hartaandoening. Stop niet met het innemen van Ziagen, behalve als uw arts u dit adviseert.

### Let op belangrijke symptomen

Sommige patiënten die geneesmiddelen voor een hiv-infectie gebruiken, krijgen andere aandoeningen die ernstig kunnen zijn. U moet op de hoogte zijn van belangrijke tekenen en symptomen waarop u moet letten wanneer u Ziagen gebruikt.

**Lees de informatie “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv” in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

**Gebruikt u naast Ziagen nog andere geneesmiddelen**, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of voor andere middelen die u zonder recept kunt krijgen.

Denk eraan uw arts of apotheker ervan op de hoogte te brengen als u begint met het gebruiken van een nieuw geneesmiddel terwijl u Ziagen gebruikt.

### Sommige geneesmiddelen hebben een wisselwerking met Ziagen

Hieronder vallen:

- **fenytoïne**, wordt gebruikt om **epilepsie** te behandelen.  
**Vertel het uw arts** als u fenytoïne gebruikt. Uw arts kan het nodig vinden u te controleren terwijl u Ziagen gebruikt.
- **methadon**, gebruikt als **vervanger van heroïne**. Abacavir verhoogt de snelheid waarmee methadon uit het lichaam wordt verwijderd. Als u methadon gebruikt, zult u gecontroleerd

worden op ontwenningverschijnselen. Het kan zijn dat uw methadondosering moet worden aangepast.

**Vertel het uw arts** als u methadon gebruikt.

- **riociguat**, voor de behandeling van **hoge bloeddruk in de bloedvaten** (de longslagaders) die bloed van het hart naar de longen voeren. Uw arts moet mogelijk uw riociguatdosis verlagen, omdat abacavir het niveau van riociguat in uw bloed kan verhogen.

### **Zwangerschap**

**Het gebruik van Ziagen tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.** Ziagen en soortgelijke geneesmiddelen kunnen bijwerkingen geven bij ongeboren baby's.

**Indien u** tijdens uw zwangerschap **Ziagen heeft gebruikt**, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

### **Borstvoeding**

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Ziagen kan ook in de moedermelk terecht komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag.**

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

**Ga niet autorijden of bedien geen machines**, behalve als u zich goed voelt.

### **Belangrijke informatie over sommige van de andere bestanddelen van Ziagen drank**

Dit geneesmiddel bevat de zoetstof sorbitol (ongeveer 5 g in elke dosis van 15 ml), dat een licht laxerend effect kan hebben. Neem geen sorbitolbevattende geneesmiddelen in als u een erfelijke fructose-intolerantie heeft. De caloriewaarde van sorbitol is 2,6 kcal/g.

Ziagen drank bevat ook conserveringsmiddelen (*parahydroxybenzoaten*), die overgevoeligheidsreacties (mogelijk vertraagd) kunnen veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Ziagen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Blijf regelmatig contact houden met uw arts**

Ziagen helpt bij het onder controle houden van uw ziekte. U moet het iedere dag gebruiken om te voorkomen dat uw ziekte erger wordt. Het blijft mogelijk dat u andere infecties krijgt en andere ziektes die te maken hebben met de hiv-besmetting.

**Houd contact met uw arts en stop niet met het gebruik van Ziagen** zonder het advies van uw arts.

### **Hoeveel Ziagen moet u innemen?**

**Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die ten minste 25 kg wegen**

**De gebruikelijke dosering Ziagen is 600 mg (30 ml) per dag.** Dit kan worden ingenomen als 300 mg (15 ml) tweemaal daags of als 600 mg (30 ml) eenmaal daags.

### **Kinderen vanaf 3 maanden die minder dan 25 kg wegen**

De te geven dosis hangt af van het gewicht van het kind. De aanbevolen dosis is 8 mg/kg tweemaal daags of 16 mg/kg eenmaal per dag, tot een maximum dosering van totaal 600 mg per dag.

### **Hoe meet u de dosis en hoe neemt u het geneesmiddel in?**

Gebruik de bijgeleverde doseerspuit om de dosis nauwkeurig te meten. Wanneer de spuit vol is, bevat deze 10 ml oplossing.

1. Verwijder de plastic wikkel van de spuit/het verbindingsstuk.
2. **Verwijder de dop van de fles.** Bewaar de dop op een veilige plaats.
3. Verwijder het verbindingsstuk van de spuit.
4. Houd de fles goed vast. **Druk het plastic verbindingsstuk in de hals van de fles.**
5. **Plaats de spuit** stevig in het verbindingsstuk.
6. Keer de fles om.
7. **Trek de zuiger van de spuit naar buiten** totdat in de spuit het eerste gedeelte van uw volledige dosis zit.
8. Keer de fles weer om en zet hem rechtop. **Verwijder de spuit** uit het verbindingsstuk.
9. **Stop de spuit in uw mond**, plaats de punt van de spuit tegen de binnenkant van uw wang. **Duw de zuiger langzaam in**, neem de tijd om het middel door te slikken. **Duw niet te hard** en spuit niet te krachtig achter in de keel; dit kan leiden tot verslikken.
10. **Herhaal de stappen 5 tot en met 9** in dezelfde volgorde totdat u de volledige dosering heeft ingenomen. *Als uw dosis bijvoorbeeld 30 ml is, moet u 3 maal een volle spuit innemen.*
11. **Haal de spuit uit de fles** en was de spuit grondig met schoon water. Laat de spuit volledig drogen voordat u deze weer gebruikt.
12. **Sluit de fles goed af** met de dop en laat het verbindingsstuk op zijn plek zitten.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Wanneer u per ongeluk te veel Ziagen heeft ingenomen, vertel dit dan aan uw arts of aan uw apotheker, of neem contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor verder advies.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Wanneer u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u dit merkt. Ga dan op de gebruikelijke manier door met de behandeling. Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen.

Het is belangrijk om Ziagen op geregelde tijdstippen in te nemen omdat onregelmatig gebruik het risico op overgevoeligheidsreacties kan verhogen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Wanneer u bent gestopt met het innemen van Ziagen, om welke reden dan ook, en vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of omdat u een andere ziekte heeft.

**Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met innemen.** Uw arts zal controleren of uw symptomen in verband staan met een overgevoeligheidsreactie. Als uw arts denkt dat dit het geval zou kunnen zijn, **mag u nooit meer Ziagen, of een ander geneesmiddel dat abacavir bevat (bijvoorbeeld Triumeq, Trizivir of Kivexa), gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Als uw arts u adviseert om weer te starten met Ziagen, kan uw arts u vragen om de eerste dosis te nemen in een omgeving waar het mogelijk is om snel medische hulp te verlenen als u dat nodig heeft.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer u wordt behandeld voor hiv, kan het lastig zijn onderscheid te maken of een symptoom een bijwerking van Ziagen is of van andere geneesmiddelen die u gebruikt, of een effect van de ziekte hiv zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben, kunnen een **overgevoeligheidsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen. Dit wordt beschreven in deze bijsluiter in het kader met de kop ‘Overgevoeligheidsreacties’.

**Het is van groot belang dat u de informatie over deze ernstige reactie leest en begrijpt.**

**Zowel de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Ziagen als ook andere aandoeningen kunnen tijdens de hiv-combinatietherapie optreden.**

Het is belangrijk om verderop in deze rubriek de informatie onder de kop “Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv” te lezen.

##### **Overgevoeligheidsreacties**

**Ziagen** bevat **abacavir** (dit is ook een werkzame stof van **Kivexa**, **Triumeq** en **Trizivir**).

Abacavir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd. Deze overgevoeligheidsreacties worden vaker gezien bij mensen die geneesmiddelen met abacavir gebruiken.

##### **Welke patiënten krijgen deze reactie?**

Iedereen die Ziagen inneemt kan een overgevoeligheidsreactie op abacavir ontwikkelen, dit kan levensbedreigend zijn als men doorgaat met het gebruik van Ziagen.

De kans dat u een dergelijke reactie krijgt is waarschijnlijker als u het zogeheten **HLA-B\*5701** gen heeft (maar u kunt een reactie krijgen zelfs als u dit gen niet heeft). Er moet bij u een test gedaan zijn of u dit gen heeft, voordat Ziagen werd voorgeschreven. **Als u weet dat u dit gen heeft, vertel dat aan uw arts voordat u Ziagen inneemt.**

Ongeveer 3 tot 4 op de 100 patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld met abacavir en niet het HLA-B\*5701 gen hadden, ontwikkelden een overgevoeligheidsreactie.

##### **Wat zijn de symptomen?**

De meest voorkomende symptomen zijn:

- **koorts** (hoge lichaamstemperatuur) en **huiduitslag**

Andere vaak voorkomende symptomen zijn:

- misselijkheid (zich ziek voelen), overgeven (ziek zijn), diarree, buik(maag)pijn, erge vermoeidheid

Andere symptomen zijn onder andere:

gewrichtspijn of spierpijn, gezwollen nek, kortademigheid, zere keel, hoest, af en toe hoofdpijn, oogontsteking (*conjunctivitis*), mondzweren, lage bloeddruk, tintelingen of een doof gevoel in handen of voeten.

##### **Wanneer treden deze reacties op?**

Overgevoelighedsreacties kunnen op elk moment gedurende de behandeling met Ziagen beginnen, maar het meest waarschijnlijk is gedurende de eerste 6 weken van de behandeling.

**Als u zorgt voor een kind dat wordt behandeld met Ziagen, is het belangrijk dat u de informatie over deze overgevoelighedsreactie begrijpt. Als uw kind onderstaande symptomen krijgt, is het van essentieel belang dat u de gegeven instructies opvolgt.**

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als:**

- 1. u huiduitslag krijgt, OF**
- 2. u symptomen krijgt uit ten minste twee van de volgende groepen:**
  - koorts
  - kortademigheid, zere keel of hoesten
  - misselijkheid of braken, diarree of buikpijn
  - ernstige vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

**Uw arts kan u aanraden om te stoppen met het gebruik van Ziagen.**

**Als u gestopt bent met het gebruik van Ziagen**

Als u met Ziagen gestopt bent vanwege een overgevoelighedsreactie, **mag u NOOIT MEER Ziagen, of andere geneesmiddelen die abacavir bevatten (bijvoorbeeld Trizivir, Triumeq of Kivexa), gebruiken.** Als u dit wel doet kan binnen enkele uren een gevaarlijke bloeddrukval optreden, die tot de dood zou kunnen leiden.

Als u bent gestopt met het innemen van Ziagen, om welke reden dan ook, en vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of omdat u een andere ziekte heeft:

**Neem contact op met uw arts voordat u opnieuw begint.** Uw arts zal controleren of uw symptomen in verband staan met een overgevoelighedsreactie. Als uw arts denkt dat dit het geval zou kunnen zijn, **zal hij u zeggen nooit meer Ziagen, of een ander geneesmiddel dat abacavir bevat (bijvoorbeeld Trizivir, Triumeq of Kivexa), te gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Af en toe zijn overgevoelighedsreacties opgetreden wanneer de behandeling met abacavir bevattende middelen werd hervat bij patiënten bij wie slechts één symptoom van de Waarschuingskaart was gemeld voordat de behandeling werd gestopt.

Zeer zelden hebben patiënten die in het verleden abacavir bevattende geneesmiddelen hadden gebruikt zonder symptomen van overgevoeligheid een overgevoelighedsreactie gehad wanneer zij deze geneesmiddelen opnieuw gebruikten.

Als uw arts het advies geeft dat u opnieuw kunt gaan beginnen met Ziagen, kan aan u gevraagd worden om de eerste doseringen te nemen in een omgeving waar u snel medische hulp kunt krijgen als dat nodig is.

**Als u overgevoelig bent voor Ziagen moet u al uw ongebruikte Ziagen drank inleveren voor een veilige vernietiging.** Vraag uw arts of apotheker om advies.

In de Ziagen-verpakking zit een **Waarschuingskaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoelighedsreacties. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

**Vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10** patiënten:

- overgevoelighedsreactie
- zich ziek voelen (*misselijkheid*)
- hoofdpijn
- ziek zijn (*overgeven*)
- diarree
- verlies van eetlust

- vermoeidheid, gebrek aan energie
- koorts (hoge lichaamstemperatuur)
- huiduitslag

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000** patiënten:

- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)

### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000** patiënten:

- huiduitslag, waarbij blaren gevormd kunnen worden; deze blaren zien eruit als kleine inslagen (centrale donkere plekken, omgeven door een blekere oppervlakte met een donkere ring aan de rand) (*erythema multiforme*)
- een uitgebreide uitslag met blaren en een vervellende huid, in het bijzonder rond de mond, de neus, de ogen en de geslachtsorganen (*syndroom van Stevens-Johnson*) en een ernstiger vorm van uitslag waarbij huidvervelling van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak optreedt (*toxische epidermale necrolyse*)
- lactaatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)

**Als u één van deze symptomen opmerkt, zoek dan dringend contact met een arts.**

### **Als u bijwerkingen krijgt**

**Neem contact op met uw arts of apotheker** wanneer één van de bijwerkingen ernstig of onaangenaam wordt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiters staan.

### **Andere mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie bij hiv**

Combinatietherapie, waaronder Ziagen, kan ertoe leiden dat andere aandoeningen optreden tijdens de hiv-behandeling.

### **Symptomen van infectie en ontsteking**

#### **Oude infecties kunnen weer de kop opsteken**

Patiënten met een vergevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben een grotere kans op het ontwikkelen van ernstige infecties (opportunistische infecties). Wanneer deze patiënten beginnen met de behandeling kan het zijn dat ze merken dat oude, verborgen infecties weer de kop opsteken. Hierdoor worden tekenen en symptomen van ontstekingen veroorzaakt. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt, waardoor het lichaam begint met het bestrijden van deze infecties. Normaal gesproken zijn de symptomen onder meer **koorts**, plus enkele van de volgende:

- hoofdpijn
- maagpijn
- moeilijkheden met ademen

In zeldzame gevallen kan het immuunsysteem, als het sterker wordt, ook gezond lichaamsweefsel aanvallen (*auto-immuunziekten*). De symptomen van auto-immuunziekten kunnen vele maanden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor uw hiv-infectie optreden. Deze symptomen kunnen onder meer zijn:

- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag) of beven
- hyperactiviteit (overmatige rusteloosheid en beweging)
- zwakte die in de handen en voeten begint en zich in de richting van de romp van het lichaam verplaatst

Als u tijdens het gebruik van Ziagen symptomen krijgt, die wijzen op een infectie:

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts.** Neem geen andere geneesmiddelen tegen de infectie zonder uw arts te raadplegen.



### **U kunt problemen krijgen met uw botten**

Sommige patiënten die een hiv-combinatietherapie gebruiken, ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* genoemd wordt. Bij deze aandoening sterven delen van het botweefsel af door een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van deze aandoening als:

- ze gedurende lange tijd combinatietherapie hebben gehad
- ze ook corticosteroiden (geneesmiddelen tegen ontstekingen) nemen
- ze alcohol drinken
- ze een zwak immuunsysteem hebben
- ze overgewicht hebben

### **Tekenen van osteonecrose zijn onder meer:**

- stijfheid in de gewrichten
- pijntjes en kwalen (vooral in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen

Als u één van deze symptomen opmerkt:

**Neem contact op met uw arts.**

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

De drank twee maanden na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof van Ziagen drank is 20 mg abacavir (als sulfaat) per ml drank.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sorbitol 70% (E420), natriumsacharine, natriumcitraat, citroenzuur (watervrij), methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), propyleenglycol (E1520), maltodextrine, melkzuur, glyceryltriacetaat, kunstmatige aardbeien- en bananensmaakstof, gezuiverd water, natriumhydroxide en/of zoutzuur om de pH aan te passen.

### **Hoe ziet Ziagen Drank eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ziagen drank heeft een heldere tot geelachtige kleur, die na verloop van tijd in een bruine kleur kan veranderen en heeft een aardbeien/bananensmaak. Het wordt geleverd in verpakkingen die een witte

polyethyleen fles met een voor kinderen moeilijk te openen sluiting bevatten. De fles bevat 240 ml (20 mg abacavir/ml) drank. De verpakking bevat tevens een 10 ml doseerspuit voor oraal gebruik en een plastic verbindingstuk voor de fles.

**Fabrikant**

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

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.