VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ziagen 300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af abacavíri (sem súlfat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (töflur).

Tvíkúptar, ílangar, gular töflur með deiliskoru og GX 623 greyptu í báðar hliðar.

Töflunni má skipta til helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ziagen er ætlað til samsettrar retróveirulyfjameðferðar gegn HIV-veirusýkingu (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum, unglingum og börnum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sýnt hefur verið fram á ávinning af Ziagen og er það aðallega byggt á niðurstöðum rannsókna á samsettri meðferð, tvisvar á dag, hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 5.1).

Áður en meðferð með abacavíri er hafin skal skima fyrir HLA-B*5701-samsætunni hjá sérhverjum HIV-smituðum sjúklingi, óháð kynþætti (sjá kafla 4.4). Ekki skal nota abacavír hjá sjúklingum sem vitað er að bera HLA-B*5701-samsætuna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal stjórnað af sérfræðingum í smitsjúkdómum, sem hafa reynslu af meðferð HIV-sýktra einstaklinga.

Ziagen má taka með eða án matar.

Til að tryggja gjöf alls skammtsins er æskilegast að gleypa töflurnar án þess að mylja þær.

Ziagen er einnig fáanlegt sem mixtúra til notkunar fyrir börn eldri en þriggja mánaða og innan við 14 kg að þyngd og fyrir þá sjúklinga sem töflurnar henta ekki fyrir.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypt töflur er einnig hægt mylja töflurnar og bæta út í lítið magn af hálffastri fæðu eða vökva, sem neytt skal að fullu strax (sjá kafla 5.2).

Fullorðnir, unglingar og börn (sem eru a.m.k. 25 kg að þyngd):

Ráðlagður skammtur af Ziagen er 600 mg á dag. Hann má gefa annaðhvort sem 300 mg (eina töflu) tvisvar á dag eða 600 mg (tvær töflur) einu sinni á dag (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn (innan við 25 kg að þyngd):

Mælt er með skömmtun út frá þyngdarbilum fyrir Ziagen töflur.

Börn sem eru ≥ 20 kg til < 25 kg að þyngd: Ráðlagður skammtur er 450 mg á dag. Hann má gefa annaðhvort sem 150 mg (hálfa töflu) að morgni og 300 mg (heila töflu) að kvöldi, eða 450 mg (eina og hálfa töflu) einu sinni á dag.

Börn sem eru 14 til 20 kg að þyngd: Ráðlagður skammtur er 300 mg á dag. Hann má gefa annaðhvort sem 150 mg (hálfa töflu) tvisvar á dag eða 300 mg (heila töflu) einu sinni á dag.

Börn yngri en þriggja mánaða: Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum yngri en þriggja mánaða og hún nægir ekki til þess að hægt sé að setja fram ákveðnar skammtaráðleggingar (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru að breyta úr notkun tvisvar á dag í notkun einu sinni á dag skulu taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) u.þ.b. 12 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku tvisvar á dag og halda svo áfram að taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) á u.þ.b. 24 klst. fresti. Þegar breytt er aftur í notkun tvisvar á dag skulu sjúklingar taka ráðlagðan skammt til inntöku tvisvar á dag u.þ.b. 24 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Aðlögun Ziagen skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki mælt með notkun Ziagen hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðnar skammtastærðir fyrir sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig 5-6). Klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir um sjúklinga með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi, því er notkun abacavírs ekki ráðlögð fyrir þá nema brýna nauðsyn beri til. Ef abacavír er notað hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi er þörf á nákvæmu eftirliti ásamt reglulegum mælingum á plasmaþéttni abacavírs ef mögulegt er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir
Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir abacavíri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð (sjá einnig kafla 4.8)***:***

Abacavíri fylgir hætta á ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.8), sem einkennast af hita og/eða útbrotum ásamt öðrum einkennum sem benda til þess að mörg líffæri eigi hlut að máli. Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við notkun abacavírs, sum lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn, þegar þau voru ekki meðhöndluð á viðeigandi hátt.

Hætta á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri er mikil hjá sjúklingum sem greinast með HLA-B*5701-samsætuna. Hins vegar hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum við abacavíri í lægri tíðni hjá sjúklingum sem ekki hafa þessa samsætu.

Því skal fylgja eftirfarandi atriðum:

- Alltaf skal staðfesta hvort HLA-B*5701 samsætan sé til staðar áður en meðferð er hafin.

- Aldrei má hefja meðferð með Ziagen hjá sjúklingum sem eru með HLA-B*5701 samsætuna eða hjá sjúklingum sem ekki eru með HLA-B*5701 samsætuna en hafa fengið ofnæmisviðbrögð sem talin eru tengjast abacavíri við meðferð sem abacavír var hluti af (t.d. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Stöðva verður meðferð með Ziagen án tafar**, jafnvel þó HLA-B*5701-samsætan sé ekki til staðar ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum. Ef tefst að hætta meðferð með Ziagen eftir að ofnæmi er farið að koma fram getur það valdið lífshættulegum viðbrögðum.

- Þegar meðferð með Ziagen hefur verið hætt vegna gruns um ofnæmisviðbrögð **má aldrei aftur hefja meðferð að nýju með Ziagen eða einhverju öðru lyfi sem inniheldur abacavír** (t.d. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- Ef meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða sem talin eru við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða.

- Til að forðast að notkun abacavírs sé hafin að nýju, skal gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi fengið ofnæmisviðbrögð fyrirmæli um að farga því sem eftir er af Ziagen töflunum.

Klínísk lýsing á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri

Einkenni ofnæmisviðbragða við abacavíri eru vel þekkt úr klínískum rannsóknum og við eftirfylgni eftir að lyfið kom á markað. Einkenni komu yfirleitt fram á fyrstu sex vikunum (miðgildi tíma þar til þau komu fram er 11 dagar) eftir að meðferð með abacavíri var hafin, **þó þessi viðbrögð geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur.**

Næstum öllum ofnæmisviðbrögðum við abacavíri fylgja hiti og/eða útbrot. Öðrum einkennum sem hafa komið fram sem hluti ofnæmisviðbragða við abacavíri er lýst nákvæmlega í kafla 4.8 (Lýsing á völdum aukaverkunum), þ.m.t. einkenni frá öndunarfærum og meltingarfærum. Mikilvægt er að slík einkenni geta valdið því **að ofnæmisviðbrögð séu ranglega greind sem öndunarfærasjúkdómar (lungnabólga, berkjubólga, kverkabólga) eða maga- og þarmabólga.**

Einkenni tengd ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg. Þessi einkenni hverfa venjulega þegar meðferð með abacavíri er hætt.

Mjög sjaldan hafa sjúklingar sem hætt hafa notkun abacavírs af öðrum ástæðum en vegna einkenna ofnæmisviðbragða einnig fengið lífhættuleg viðbrögð innan klukkustunda frá því að meðferð með abacavíri var hafin að nýju (sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum). Hjá slíkum sjúklingum verður að hefja notkun abacavírs að nýju við aðstæður þar sem læknishjálp er aðgengileg.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleósíða- og núkleótíðahliðstæðum, með alvarlegar klínískar

niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á núgildandi tilmæli í hverju landi fyrir sig um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu, en orsakasamhengi við abacavírmeðferð er óvíst.

Þreföld núkleósíðameðferð

Hjá sjúklingum með mikið magn veirunnar í blóði (> 100.000 veirur/ml) þarf að íhuga sérstaklega samsetta meðferð með þremur lyfjum, abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni (sjá kafla 5.1).

Greint hefur verið frá háu hlutfalli meðferða sem hafa brugðist (virological failure) og framkomu ónæmis í upphafi meðferðar þegar abacavír var notað í samsettri meðferð, einu sinni á dag, með tenófóvírdísóproxílfúmarati og lamivúdíni.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Ziagen hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Notkun Ziagen er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ. á m. langvinna lifrarbólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð.

Sjúklingar sem einnig eru með langvinna sýkingu af völdum lifrarbólguveiru B eða C

Sjúklingar með langvinna lifrarbólgu B eða C, sem eru í samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrarbólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Nýrnasjúkdómar

Ziagen á ekki að gefa sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða

versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökin sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknisaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru á Ziagen meðferð eða annarri retróveirulyfjameðferð geta áfram fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera undir nákvæmu klínísku eftirliti sérfræðinga sem hafa reynslu af meðferð þessara HIV-tengdu sjúkdóma.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Þótt niðurstöður fyrirliggjandi gagna úr klínískum rannsóknum og áhorfsrannsóknum með abacavíri sýni ósamræmi þá eru nokkrar rannsóknir sem benda til aukinnar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (einkum hjartadrep) hjá sjúklingum sem fá meðferð með abacavíri. Þess vegna, þegar Ziagen er ávísað skal grípa til aðgerða til að lágmarka alla þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og of háa fitu í blóði).

Auk þess ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði en meðferð með abacavíri fyrir sjúklinga sem eru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Litlar líkur eru á P450-tengdum milliverkunum á milli abacavírs og annarra lyfja. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að abacavír getur hamlað cýtókróm P450 1A1 (CYP1A1). P450 gegnir ekki meginhlutverki í umbrotum abacavírs og litlar líkur eru á að abacavír hamli umbrotum fyrir tilstilli CYP 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa einnig sýnt að abacavír hindrar ekki ensímin CYP 2C9 eða CYP 2D6 við klíníska þéttni. Örvun umbrota í lifur hefur ekki sést í klínískum rannsóknum. Þess vegna er lítil hætta á milliverkunum við retróveiru-próteasahemla eða önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli helstu P450-ensíma. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að það eru engar klínískt marktækar milliverkanir á milli abacavírs, zídóvúdíns og lamivúdíns.

Öflugir ensímvakar eins og rífampicín, fenóbarbítal og fenýtóín geta dregið lítillega úr blóðþéttni acabavírs með verkun sinni á UDP-glúkúrónýltransferasa.

Etanól: Umbrot abacavírs breytast við samtímis neyslu alkóhóls þannig að flatarmál undir blóðþéttniferilnum (AUC) fyrir abacavír eykst um 41%. Þetta er ekki talið hafa klíníska þýðingu. Abacavír hefur engin áhrif á umbrot etanóls.

Metadón: Rannsókn á lyfjahvörfum þar sem abacavír 600 mg tvisvar á dag, og metadón voru gefin saman, sýndu að C_{max} fyrir abacavír minnkaði um 35% og um 1 klst. seinkun á t_{max}, en AUC breyttist ekki. Breytingarnar á lyfjahvörfum abacavírs eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Abacavír jók losun á metadóni úr líkamanum um 22% í þessari rannsókn. Ekki er hægt að horfa fram hjá þessari breytingu og því skal fylgjast með sjúklingum sem fá metadón og abacavír með tilliti til fráhvarfseinkenna sem gefa til kynna of lága skammta og gæti stundum þurft að endurmeta skammtastærðir fyrir metadón.

Retinóíðar: Retinóíðaefnasambönd útskiljast fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa. Milliverkanir við abacavír eru hugsanlegar en hafa ekki verið rannsakaðar.

Riociguat: Abacavír hamlar CYP1A1 *in vitro*. Samhliðagjöf staks skammts af riociguati (0,5 mg) hjá HIV sjúklingum sem fá samsetta meðferð með abacavíri/dolutegravíri/lamivúdíni (600 mg/50 mg/300 mg einu sinni á sólarhring) leiddi til u.þ.b. þrefalt hærri $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir riociguat samanborið við staðfest riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ hjá heilbrigðum einstaklingum. Hugsanlega þarf að minnka riociguat skammtinn. Sjá lyfjaupplýsingarnar fyrir ráðleggingar um skammta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Almennt, þegar ákveðið er að nota retróveirulyfjameðferð gegn HIV sýkingu hjá barnshafandi konum og minnka þannig hættu á HIV smiti frá móður til nýbura skal hafa í huga bæði upplýsingar úr dýrarannsóknum og klíníska reynslu hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kanínum (sjá kafla 5.3). Abacavír hefur reynst krabbameinsvaldandi í dýralíkönum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara upplýsinga fyrir menn er ekki þekkt. Abacavír og/eða umbrotsefni þess fara yfir fylgju hjá konum.

Hjá barnshafandi konum hafa ekki komið fram nein vansköpunarvaldandi áhrif af völdum abacavírs eða áhrif á fósturvísi/fóstur eftir 800 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu og yfir 1.000 fæðingar eftir útsetningu á öðrum og þriðja þriðjungi meðöngu. Samkvæmt þessum gögnum er ólíklegt að hætta sé á vansköpunarvaldandi áhrifum hjá konum.

Truflun á starfsemi hvatbera
Sýnt hefur verið fram á að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda mismiklum hvatberaskemmdum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá skertri starfsemi hvatbera hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Abacavír og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Abacavír skilst einnig út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um öryggi notkunar abacavírs hjá ungbörnum yngri en þriggja mánaða. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að abacavír hafði engin áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Hvað varðar margar aukaverkanir sem hafa verið skráðar er óljóst hvort þær tengjast Ziagen, einhverjum öðrum af þeim fjölmörgu lyfjum sem notuð eru í meðferð á HIV-sýkingu, eða eru afleiðing af framgangi sjúkdómsins.
Margar af þeim aukaverkunum sem taldar eru upp hér á eftir (ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, svefnhöfgi, útbrot) eru algengar hjá sjúklingum með abacavírofnæmi. Því þarf að athuga vandlega hvort um ofnæmisviðbrögð sé að ræða hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni (sjá kafla 4.4). Örsjaldan hefur verið greint frá regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju, þar sem ekki var hægt að útiloka abacavírofnæmi. Í slíkum tilvikum skal notkun lyfja sem innihalda abacavír hætt til frambúðar.

Margar þessara aukaverkana hafa ekki takmarkað meðferðina. Eftirfarandi hefðbundin skilgreining á tíðni hefur verið notuð: Mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).

Efnaskipti og næring
Algengar: Lystarleysi.
Koma örsjaldan fyrir: Mjólkursýrublóðsýring

Taugakerfi
Algengar: Höfuðverkur.

Meltingarfæri
Algengar: Ógleði, uppköst, niðurgangur.
Mjög sjaldgæfar: Brisbólga.

Húð og undirhúð
Algengar: Útbrot (án almennra einkenna).
Koma örsjaldan fyrir: Regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Algengar: Hiti, svefnhöfgi, þreyta.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi fyrir abacavíri
Einkenni þessara ofnæmisviðbragða eru talin upp hér á eftir. Þau hafa komið fram annaðhvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Þau sem komið hafa fram hjá **að minnsta kosti 10% sjúklinga** með ofnæmisviðbrögð eru feitletruð.

Næstum allir sjúklingar sem fá ofnæmisviðbrögð fá hita og/eða útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláða) sem hluta heilkennisins, hins vegar hafa viðbrögð komið fram án útbrota eða hita. Önnur lykileinkenni eru m.a. einkenni frá meltingarfærum, öndunarfærum eða almenn einkenni svo sem svefnhöfgi og lasleiki.

Húð	**Útbrot** (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláði).
Meltingarfæri	**Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir**, sár í munni.
Öndunarfæri	**Mæði, hósti**, særindi í hálsi, andnauðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome), öndunarbilun.
Ýmislegt	**Hiti, svefnhöfgi, lasleiki**, bjúgur, eitlakvilli, lágur blóðþrýstingur, tárubólga, bráðaofnæmi.
Taugakerfi/Geðræn vandamál	**Höfuðverkur**, náladofi.
Blóð og eitlar	Eitilfrumufæð.
Lifur/bris	**Hækkun lifrarprófa**, lifrarbólga, lifrarbilun.
Stoðkerfi	**Vöðvaverkir**, mjög sjaldan vöðvalýsa, liðverkir, hækkun kreatínkínasa.
Þvagfæri	Hækkun kreatíníns, nýrnabilun.

Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn.

Ef meðferð með abacavíri er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma ofnæmisviðbragða er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða. Svipuð viðbrögð hafa einnig sjaldan komið fram eftir að notkun abacavírs er hafin að nýju hjá sjúklingum sem aðeins fengu eitt lykileinkenna ofnæmisins (sjá hér að framan) áður en notkun abacavírs var hætt; og örsjaldan einnig hjá sjúklingum sem hafa hafið meðferð að nýju án þess að hafa áður fengið nein einkenni ofnæmisviðbragða (þ.e. sjúklingum sem áður voru taldir þola abacavír).

Efnaskiptabreytur
Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni
Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep
Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna í tengslum við meðferð með Ziagen sjaldgæfar, og enginn munur var á tíðni þeirra hjá sjúklingum sem voru á Ziagen og samanburðarhópi.

Börn

1.206 HIV-sýkt börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677), þar af fengu 669 abacavír og lamivúdín, annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Ekki komu fram aðrar aukaverkanir hjá börnum sem fengu lyfin annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag en hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stakir skammtar allt að 1200 mg og daglegir skammtar allt að 1800 mg af Ziagen hafa verið gefnir sjúklingum í klínískum rannsóknum. Engar aðrar aukaverkanir en þær sem fram höfðu komið við notkun venjulegra skammta voru tilkynntar. Áhrif stærri skammta eru ekki þekkt. Ef ofskömmtun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum m.t.t. eitrunar (sjá kafla 4.8), og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja abacavír með kviðskilun eða blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Núkleósíða-bakritahemlar, ATC-flokkur: J05AF06

Verkunarháttur

Abacavír er núkleósíða-bakritahemill (NRTI). Það er öflugur, sértækur hemill á HIV-1 og HIV-2. Abacavír er umbrotið inni í frumum í virka þáttinn, carbóvír 5'-þrífosfat (TP). *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að verkunarháttur þess í tengslum við HIV er hömlun á HIV-bakritaensíminu, sem leiðir til þess að myndun keðjunnar stöðvast og þar með eftirmyndun veirunnar. Mótverkandi áhrif á veiruhömlun abacavírs í frumuræktun voru ekki fyrir hendi í samsetningu með núkleósíðabakritahemlunum dídanósíni, emtricítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenófóvíri eða zídóvúdíni, með nevírapíni sem er bakritahemill sem ekki er núkleósíð eða próteasahemlinum amprenavíri.

Ónæmi

In vitro ónæmi

Einangraðir hafa verið stofnar af HIV-1 *in vitro* sem eru ónæmir fyrir abacavíri. Þeir tengjast tilteknum arfgerðarbreytingum á táknasvæði gensins fyrir bakrita (RT) (táknar M184V, K65R, L74V og Y115F). Ónæmi gegn abacavíri myndast tiltölulega hægt *in vitro* og krefst margra stökkbreytinga til þess að ná klínískt marktækri aukningu á EC_{50} miðað við villigerð veirunnar.

In vivo ónæmi (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður)

Í klínískum grunnrannsóknum fundust, í einangruðum veirustofnum hjá flestum sjúklinganna þar sem meðferð með abacavíri brást, annaðhvort engar breytingar tengdar núkleósíða-bakritahemlum miðað við upphafsgildi (45%) eða einungis M184V eða M184I (45%). Heildartíðni breytinga á M184V og M184I var há (54%) en sjaldgæfari voru breytingar á L74V (5%), K65R (1%) og Y115F (1%) (sjá töflu). Komið hefur í ljós að þegar zídóvúdíni er bætt við meðferðina lækkar tíðni stökkbreytinga á L74V og K65R vegna abacavírs (með zídóvúdíni: 0/40, án zídóvúdíns 15/192, 8%).

Meðferð	Abacavír + Combivir[1]	Abacavír + lamivúdín + NNRTI	Abacavír + lamivúdín + PI (eða PI/rítónavír)	Samtals
Fjöldi einstaklinga	282	1094	909	2285
Fjöldi tilvika þar sem meðferð brást	43	90	158	291
Fjöldi arfgerða í meðferð	40 (100%)	51 (100%)[2]	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs[3]	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir inniheldur staðlaða samsetningu af lamivúdíni og zídóvúdíni
2. Að meðtöldum þremur tilvikum þar sem meðferð var hætt af ýmsum orsökum (öðrum en veirufræðilegum) og fjórum tilvikum þar sem óstaðfest var að meðferð hefði brugðist.
3. Fjöldi einstaklinga með ≥1 stökkbreytingu tengda týmidínhliðstæðum (TAMs).

Stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum geta myndast þegar týmidínhliðstæður eru notaðar með abacavíri. Í heildargreiningu á 6 klínískum rannsóknum komu stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum ekki fram þegar meðferð innihélt abacavír án zídóvúdíns (0/127) en komu hins vegar fram þegar meðferð innihélt abacavír og týmidínhliðstæðuna zídóvúdín (22/86, 26%).

Ónæmi in vivo (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)

Klínískt marktæk minnkun á næmi fyrir abacavíri hefur komið fram hjá stofnum ræktuðum úr sjúklingum með hömlulausa veirufjölgun, sem áður hafa verið meðhöndlaðir með og eru ónæmir fyrir öðrum núkleósíða-bakritahemlum (NRTI). Í heildargreiningu á fimm klínískum rannsóknum þar sem abacavíri var bætt við til þess að styrkja meðferð 166 sjúklinga, voru 123 (74%) með M184V/I, 50 (30%) voru með T215Y/F, 45 (27%) voru með M41L, 30 (18%) voru með K70R og 25 (15%) voru með D67N. K65R var ekki til staðar og L74V og Y115F voru sjaldgæf (≤3%). Í aðhvarfsgreiningu á forspárgildi arfgerðar (leiðrétt fyrir grunngildi HIV-1 RNA [vRNA] í plasma, CD4+ frumufjölda, fjölda og tímalengd fyrri retróveirulyfjameðferða) kom fram að þegar til staðar eru 3 eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast ónæmi fyrir núkleósíða-bakritahemlum, tengdist það minnkaðri svörun í 4. viku (p=0,015) eða 4 eða fleiri stökkbreytingum í 24. viku (p≤0,012). Að auki veldur innsetning í stöðu 69 eða Q151M-stökkbreytingin, sem yfirleitt finnst með A62V, V75I, F77L og F116Y, ónæmi á háu stigi fyrir abacavíri.

Bakritastökkbreytingar í upphafi	Vika 4 (n = 166)		
	n	Miðgildi – Breyting á vRNA (log_{10} eintök/ml)	Hundraðshlutfall með <400 eintök/ml vRNA
Engar	15	-0,96	40%
M184V eingöngu	75	-0,74	64%
Einhver ein NRTI-stökkbreyting	82	-0,72	65%
Einhverjar tvær NRTI-tengdar stökkbreytingar	22	-0,82	32%
Einhverjar þrjár NRTI-tengdar stökkbreytingar	19	-0,30	5%
Fjórar eða fleiri NRTI-tengdar stökkbreytingar	28	-0,07	11%

Arfgerðarónæmi og krossónæmi

Fyrir arfgerðarónæmi gegn abacavíri þarf M184V ásamt a.m.k. einni annarri stökkbreytingu tengdri abacavíri, eða M184V ásamt margföldum stökkbreytingum tengdum týmidínhliðstæðum. Arfgerðarkrossónæmi gegn öðrum núkleósíða-bakritahemlum, eingöngu með stökkbreytingu á M184V eða M184I, er takmarkað. Zídóvúdín, dídanósín, stavúdín og tenófóvír halda sinni retróveiruvirkni gegn slíkum HIV-1-afbrigðum. Hins vegar, þegar M184V er til staðar ásamt K65R, stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs, tenófóvírs, dídanósíns og lamivúdíns og M184V ásamt L74V stuðlar að krossónæmi á milli abacavírs, dídanósíns og lamivúdíns. Þegar M184V er til staðar ásamt Y115F stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs og lamivúdíns. Fá má leiðbeiningar um viðeigandi notkun á abacavíri með því að nota núgildandi algóritma fyrir myndun ónæmis.

Krossónæmi milli abacavírs og retróveirulyfja úr öðrum flokkum (t.d. próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð) er ólíklegt.

Verkun og öryggi
Það sem sýnt hefur fram á ávinning af Zigaen byggist aðallega á niðurstöðum rannsókna sem gerðar hafa verið á fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður, þar sem gefnir hafa verið 300 mg skammtar af Ziagen, tvisvar á dag, í samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni.

Gjöf tvisvar á dag (300 mg):

- *Fullorðnir sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Hjá fullorðnum sem fengu samsetta meðferð með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni var hlutfall sjúklinga með ómælanlegt veirumagn í blóði (<400 eintök/ml) u.þ.b. 70%; meðferðarákvörðunar greining (*intention to treat* (ITT)) eftir 48 vikur) með samsvarandi fjölgun CD4-frumna.

Í einni klínískri, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá fullorðnum, var meðferð með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni borin saman við meðferð með indínavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni. Vegna þess hve hlutfallslega margir hættu á meðferðinni fyrr en áætlað var (42% sjúklinga höfðu hætt slembiraðaðri meðferð í 48. viku), er ekki hægt að draga ályktanir um jafngildi þessara meðferða eftir 48 vikur. Þótt svipaðra áhrifa á veirur hafi gætt af meðferðinni sem innihélt abacavír og þeirri sem innihélt indínavír hvað varðar hlutfall sjúklinga með ómælanlegt veirumagn í blóði (≤400 eintök/ml; meðferðarákvörðunar-greining, 47% á móti 49%; raunmeðferðargreining (*as treated* (AT)), 86% fyrir abacavír samsetta meðferð á móti 94% fyrir indínavír samsetta meðferð) voru niðurstöður samsettu meðferðinni með indínavíri í hag, sérstaklega

hjá þeim hópi sjúklinga sem var með mikið veirumagn í blóði (>100.000 eintök/ml í upphafi: ITT, 46% á móti 55%; AT, 84% fyrir abacavír og 93% fyrir indínavír).

Í fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn (CNA30024), var 654 HIV-smituðum sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort abacavír 300 mg tvisvar á dag eða zídóvúdín 300 mg tvisvar á dag, bæði í samsettri meðferð með lamivúdíni 150 mg tvisvar á dag og efavírenzi 600 mg einu sinni á dag. Tvíblinda meðferðin stóð yfir í a.m.k. 48 vikur. Í meðferðarákvörðunarþýðinu (ITT population) náðu 70% sjúklinga í abacavírhópnum veirufræðilegri svörun með HIV-1 RNA í plasma ≤ 50 eintök/ml í viku 48 (meðalgildi fyrir mun á meðferðum: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9) í samburði við 69% sjúklinga í zídóvúdínhópnum. Í raunmeðferðargreiningu (AT) var munurinn á meðferðarhópunum greinilegri (88% sjúklinga á abacavírhópnum í samanburði við 95% sjúklinga í zídóvúdínhópnum (meðalgildi fyrir mun á meðferðum: -6,8, 95% CI -11,8, -1,7)). Hins vegar studdu báðar greiningar þá ályktun að ekki sé um mun (non-inferiority) milli meðferðarhópa að ræða.

ACTG5095 var slembuð (1:1:1), tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn, framkvæmd á 1147 HIV-1-smituðum fullorðnum einstaklingum, sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, þar sem bornar voru saman þrennskonar lyfjasamsetningar: zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz, zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og zídóvúdín/lamivúdín/abacavír. Það kom í ljós eftir 32 vikna eftirfylgni (miðgildi) að þriggja lyfja meðferð með núkleósíðunum zídóvúdíni/lamivúdíni/abacavíri kom veirufræðilega lakar út en hinar tvær samsetningarnar, óháð veirumagni í upphafi (< eða > 100 000 eintök/ml). Meðferðin var veirufræðilega talin hafa brugðist (HIV RNA >200 eintök/ml) hjá 26% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír, 16% þeirra sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og 13% þeirra sem fengu fjögurra lyfja meðferð. Við 48 vikur var hlutfall einstaklinga, með HIV RNA <50 eintök/ml, 63% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/ lamivúdín/abacavír, 80% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og 86% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz. Á þessum tímapunkti var zídóvúdín/ lamivúdín/abacavír-hlutinn stöðvaður af öryggiseftirlitsnefnd (Data Safety Monitoring Board) rannsóknarinnar, vegna hærra hlutfalls sjúklinga þar sem meðferðin hafði brugðist. Hinum tveimur öngum rannsóknarinnar var haldið áfram á „blindan“ hátt. Við 144 vikna eftirfylgni (miðgildi) hafði meðferðin brugðist hjá 25% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz og 26% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz. Enginn marktækur munur reyndist vera á milli anganna tveggja hvað varðar tímann þar til meðferðin brást í fyrsta skipti (p=0,73, „log-rank test“). Í þessari rannsókn hafði það engin marktæk áhrif á verkunina að bæta abacavíri við zídóvúdín/ lamivúdín/efavírenz.

		zídóvúdín/lami-vúdín/abacavír	zídóvúdín/lami-vúdín/efavírenz	zídóvúdín/lamivúdín/ abacavír/efavírenz
Meðferð bregst (HIV RNA >200 eintök/ml)	32 vikur	26%	16%	13%
	144 vikur	-	26%	25%
Meðferð virkar (48 vikur HIV RNA < 50 eintök/ml)		63%	80%	86%

- *Fullorðnir sem hafa fengið meðferð áður*

Hjá fullorðnum sem höfðu fengið miðlungsmikla retróveirulyfjameðferð leiddi viðbót abacavírs við samsetta retróveirulyfjameðferð til hóflegs viðbótarárangurs í fækkun veira í blóði (meðalbreyting 0,44 $\log_{10}$ eintök/ml eftir 16 vikur).

Hjá sjúklingum sem hafa fengið mikla meðferð með núkleósíðabakritahemlum er verkun abacavírs mjög lítil. Hve mikill hagur er af því að bæta því við í nýja samsetta meðferð er háð eðli og lengd fyrri meðferðar sem gæti hafa valið HIV-1-afbrigði með krossónæmi fyrir abacavíri.

Gjöf einu sinni á dag (600 mg):

- *Fullorðnir sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Meðferðaráætlunin með abacavíri einu sinni á dag er studd af 48 vikna, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn (CNA30021) á 770 HIV-smituðum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Aðallega var um að ræða HIV-smitaða sjúklinga án einkenna, ((Centre for Disease Control and Prevention) CDC-stig A). Þeim var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort abacavír 600 mg einu sinni á dag eða 300 mg tvisvar á dag, í samsettri meðferð með efavírenzi og lamivúdíni sem gefin voru einu sinni á dag. Sambærilegur klínískur árangur (meðalgildi fyrir mun á meðferðum: -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) greindist hjá báðum meðferðaráætlunum. Út frá þessum niðurstöðum má ályktа með 95% vissu að raunverulegur mismunur sé ekki meiri en 8,4%, skömmtun tvisvar á dag í hag. Þessi mögulegi munur er nægjanlega lítill til þess að draga þá heildarályktun að abacavír gefið einu sinni á dag sé ekki lakara (non-inferior) en abacavír gefið tvisvar á dag.

Það var lágt, svipað heildarhlutfall meðferða sem brást (viral load > 50 eintök/ml) í hópnum sem fékk meðferð einu sinni á dag og þeim sem fékk meðferð tvisvar á dag (annars vegar 10% og hins vegar 8%). Í litlu úrtaki fyrir arfgerðagreiningu, var tilhneiging til hærri tíðni stökkbreytinga tengdum núkleósíðabakritahemlum hjá hópnum sem fékk abacavír meðferð einu sinni á dag í samanburði við hópinn sem fékk abacavír meðferð tvisvar á dag. Ekki er hægt að draga ákveðna ályktun vegna takmarkaðra upplýsinga sem fengust úr þessari rannsókn. Upplýsingar um notkun abacavírs einu sinni á dag til lengri tíma (yfir 48 vikur) eru enn takmarkaðar.

- *Fullorðnir sem hafa fengið meðferð áður*

Í CAL30001 rannsókninni var 182 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og hún brugðist, slembiraðað og fengu þeir meðferð annaðhvort með abacavíri og lamivúdíni í sömu töflunni (fixed dose combination - FDC) einu sinni á dag eða abacavíri 300 mg tvisvar á dag auk 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag, í báðum tilvikum ásamt tenófóvíri og próteasahemli, eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð í 48 vikur. Niðurstöður benda til að FDC-hópurinn sé ekki síðri (non-inferior) en hópurinn sem fékk abacavír tvisvar á dag, byggt á svipaðri fækkun HIV-1 RNA sem mæld var sem meðalgildi AUC mínus upphafsgildi (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ eintök/ml á móti -1,83 $\log_{10}$ eintök/ml, 95% CI -0,13;0,38). Hlutfall HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (50% á móti 47%) og < 400 eintök/ml (54% á móti 57%) var einnig svipað í báðum hópunum (ITT-þýði). Hins vegar þarf að gæta varúðar við túlkun á þessum niðurstöðum þar sem einungis voru teknir í rannsóknina sjúklingar sem fengið höfðu miðlungi mikla meðferð áður og ójafnvægis gætti á milli meðferðarhópa hvað varðar fjölda veira í byrjun.

Í ESS30008 rannsókninni var 260 sjúklingum með veirubælingu á fyrstu meðferð með 300 mg af abacavíri ásamt 150 mg af lamivúdíni, sem bæði voru gefin tvisvar á dag ásamt próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð, slembiraðað til þess að halda áfram þessari meðferð eða skipta yfir á abacavír/lamivúdín í sömu töflu (FDC) ásamt próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð í 48 vikur. Niðurstöður benda til að í FDC-hópnum sé veirufræðileg niðurstaða svipuð (non-inferior) og hjá hópnum sem fékk abacavír ásamt lamivúdíni, byggt á hlutfalli einstaklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (90% og 85% í hvorum hópi fyrir sig, 95% CI -2,7; 13,5).

Viðbótarupplýsingar:

Öryggi og verkun Ziagen í ýmsum mismunandi samsettum lyfjameðferðum hefur ekki enn verið fullmetin (sérstaklega samsetningum með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð).

Abacavír fer yfir í heila- og mænuvökvann (sjá kafla 5.2) og sýnt hefur verið fram á að það lækkar HIV-1 RNA-gildi i heila- og mænuvökvanum. Samt sem áður hafa ekki komið fram nein áhrif á taugasálfræðilega frammistöðu þegar það var gefið sjúklingum með AIDS vitglöp (AIDS dementia complex).

Börn

Slembaður samanburður á meðferðaráætlun með skömmtun abacavírs og lamivúdíns annars vegar einu sinni á dag og hins vegar tvisvar á dag, var gerður í slembaðri, fjölsetra, samanburðarrannsókn hjá HIV-sýktum börnum. 1.206 börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677) og fengu ráðlagða skammta miðað við þyngd, sem meðferðaráætlanir Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar mæla með (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Eftir 36 vikur í meðferð sem innihélt abacavír og lamivúdín tvisvar á dag, var 669 börnum sem komu til greina slembiraðað til annaðhvort að halda áfram með skömmtun tvisvar á dag eða skipta yfir í notkun abacavírs og lamivúdíns einu sinni á dag í a.m.k. 96 vikur. Hafa skal í huga að engar upplýsingar um börn yngri en 1 árs fengust úr þessari rannsókn. Niðurstöður eru teknar saman í töflunni hér á eftir:

Veirusvörun samkvæmt HIV-1-RNA í plasma innan við 80 eintök/ml í viku 48 og viku 96 við slembiraðaða notkun abacavírs + lamivúdíns einu einni eða tvisvar á dag í ARROW-rannsókninni (greining á niðurstöðum)

	Tvisvar á dag N (%)	**Einu sinni á dag N (%)**
Vika 0 (eftir meðferð í ≥ 36 vikur)		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-4,8% (95% CI -11,5% til +1,9%), p=0,16	
Vika 48		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-1,6% (95% CI -8,4% til +5,2%), p=0,65	
Vika 96		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-2,3% (95% CI -9,3% til +4,7%), p=0,52	

Sýnt var fram á að árangur hópsins sem fékk abacavír + lamivúdín einu sinni á dag var ekki síðri en árangur hópsins sem notaði lyfin tvisvar á dag, samkvæmt fyrirframskilgreindu -12% viðmiði fyrir ekki síðri árangur, við aðalendapunktinn <80 eintök/ml í viku 48 sem og í viku 96 (aukaendapunktur) og öllum öðrum greinimörkum sem prófuð voru (<200 eintök/ml, <400 eintök/ml, <1.000 eintök/ml), sem öll féllu vel innan þessa viðmiðs fyrir ekki síðri árangur. Í greiningu á misleitni í undirhópum, einu sinni á dag samanborið við tvisvar á dag, komu ekki fram nein marktæk áhrif kyns, aldurs eða veirufjölda við slembiröðun. Ályktanir studdu að verkun var ekki síðri, óháð greiningaraðferð.

Í annarri rannsókn sem bar saman NRTI-samsetningar, sem gefnar voru upp (unblinded) (með eða án nelfínavírs, sem ekki var gefið upp) hjá börnum, hafði meirihluti þeirra sem fengu abacavír og lamivúdín (71%) eða abacavír og zídívúdín (60%) HIV-1-RNA ≤400 eintök/ml eftir 48 vikur, í samanburði við þau sem fengu lamivúdín og zídívúdín (47%) [p=0,09, ITT-greining]. Á sama hátt hafði stærra hlutfall þeirra barna sem fengu meðferð með samsettri meðferð sem innihélt abacavír, HIV-1-RNA ≤50 eintök/ml eftir 48 vikur (53%, 42% og 28% hver hópur fyrir sig, p=0,07).

Í rannsókn á lyfjahvörfum (PENTA 15), var skipt um meðferðaráætlun hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem náðst hafði stjórn á veirufjölda hjá, úr notkun abacavír- og lamivúdínmixtúru tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag. Í viku 48 voru þrjú barnanna með ómælanlegt veirumagn í blóði og eitt var með 900 eintök/ml af HIV-RNA í plasma. Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá þessum börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Abacavír frásogast hratt og vel eftir inntöku. Raunaðgengi abacavírs til inntöku er u.þ.b. 83% hjá fullorðnum. Eftir inntöku er meðaltími (t_{max}) að hámarksblóðþéttni abacavírs u.þ.b. 1,5 klukkustundir þegar um töflur er að ræða, en u.þ.b. 1,0 klukkustund þegar um mixtúru er að ræða.

Við ráðlagða skammta, 300 mg tvisvar á dag eru meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) C_{max} og C_{min} fyrir abacavír við jafnvægi (steady state) annars vegar u.þ.b. 3,00 míkróg/ml (30%) og hins vegar 0,01 míkróg/ml (99%). Meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) fyrir AUC á 12 klst. tímabili milli skammta var 6,02 míkróg.klst./ml (29%), sem samsvarar að AUC sé u.þ.b. 12,0 míkróg.klst./ml á dag. C_{max}-gildi fyrir mixtúruna er aðeins hærra en fyrir töfluna. Eftir 600 mg skammt af abacavíri í töfluformi var meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) C_{max} fyrir abacavír u.þ.b. 4,26 míkróg/ml (28%) og meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) AUC_{∞} var 11,95 míkróg.klst./ml (21%).

Fæða dró úr frásogshraða og C_{max} en hafði ekki áhrif á heildarblóðþéttni (AUC). Því má taka Ziagen með eða án fæðu.

Ekki er gert ráð fyrir að gjöf muldra taflna með litlu magni af hálffastri fæðu eða vökva hafi áhrif á gæði lyfsins og því ekki talið að það valdi breytingum á klínískri verkun. Þessi ályktun er dregin af eðlisefnafræðilegum og lyfjahvarfafræðilegum upplýsingum og er gert ráð fyrir að sjúklingurinn mylji og færi 100% af töflunni yfir og neyti strax.

Dreifing

Eftir gjöf í æð, var dreifingarrúmmál u.þ.b. 0,8 l/kg, sem sýnir að abacavír fer auðveldlega inn í vefi líkamans.

Rannsóknir á HIV-sýktum sjúklingum hafa sýnt að abacavír fer auðveldlega yfir í heila- og mænuvökvann og AUC-hlutfall milli heila- og mænuvökva og blóðs er á milli 30 og 44%. Gildin fyrir hámarksþéttni eru 9 sinnum hærri en IC_{50} fyrir abacavír, 0,08 µg/ml eða 0,26 µM þegar abacavír er gefið í 600 mg skömmtum tvisvar á dag.

In vitro rannsóknir á próteinbindingu í blóði sýna að abacavír binst aðeins lítillega eða miðlungsmikið (~ 49%) próteinum í blóði manna við lækningalega þéttni. Þetta gefur til kynna litlar líkur á milliverkunum við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot

Abacavír umbrotnar aðallega í lifur, en u.þ.b. 2% af gefnum skammti eru skilin út um nýru sem óbreytt lyf. Helstu umbrotsleiðir hjá mönnum eru umbrot fyrir tilstilli alkóhól dehýdrógenasa og með glúkúróníðtengingu sem myndar 5'-karboxýlsýru og 5'-glúkúróníð sem svara til u.þ.b. 66% af skammtinum sem gefinn var. Umbrotsefnin eru skilin út í þvagi.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abacavírs er u.þ.b. 1,5 klukkustundir. Eftir endurtekna skammta af abacavír til inntöku, 300 mg tvisvar á dag, var engin marktæk uppsöfnun á abacavíri. Útskilnaður abacavírs er með umbrotum í lifur og útskilnaði umbrotsefna aðallega í þvagi. Umbrotsefnin og óbreytt abacavír í þvagi svara til u.þ.b. 83% af gefnum abacavír skammti. Afgangurinn skilst út með hægðum.

Lyfjahvörf í frumum

Í rannsókn á 20 HIV-smituðum sjúklingum sem fengu 300 mg af abacavíri tvisvar á dag, en aðeins einn 300 mg skammt fyrir 24 klukkustunda söfnunartímabilið, var margfeldismeðaltal (geometric mean) endanlegs helmingunartíma carbóvír-TP við jafnvægi innan frumna 20,6 klukkustundir. Til

samaburðar var margfeldismeðaltal helmingunartíma abacavírs í plasma í þessari rannsókn 2,6 klukkustundir. Í víxlrannsókn á meðal 27 HIV-smitaðra sjúklinga var útsetning fyrir carbóvír-TP í frumum hærri þegar 600 mg af abacavíri voru gefin einu sinni á dag ($AUC_{24,ss}$ + 32 %, $C_{max24,ss}$ + 99 % og C_{trough} + 18 %) en þegar 300 mg voru gefin tvisvar á dag. Í heildina styðja þessar niðurstöður notkun 600 mg af abacavíri, einu sinni á dag, við meðferð hjá HIV-smituðum sjúklingum. Auk þess hefur verið sýnt fram á virkni og öryggi abacavírs, við gjöf einu sinni á dag, í klínískri grundvallarrannsókn (CNA30021- Sjá kafla 5.1 Klínísk reynsla).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi
Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahvörf abacavírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 5-6) eftir að hafa fengið 600 mg í einum skammti; miðgildi (bil) AUC-gildis var 24,1 (10,4 til 54,8) míkróg.klst./ml. Niðurstöður sýndu að meðaltali (90%CI) 1,89-falda [1,32;2,70] aukningu á AUC fyrir abacavír og 1,58-falda [1,22;2,04] lengingu á helmingunartíma abacavírs. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna lækkun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi vegna verulegs breytileika í heildarþéttni abacavírs hjá þessum sjúklingum. Notkun abacavírs er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi
Abacavír umbrotnar aðallega í lifur, en u.þ.b. 2% skiljast út óbreytt um nýru. Lyfjahvörf abacavírs hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Því er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt takmarkaðri reynslu skal forðast notkun Ziagen hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi.

Börn

Samkvæmt klínískum rannsóknum gerðum hjá börnum frásogast abacavír hratt og vel frá mixtúru og töflum sem gefnar eru börnum. Útsetning fyrir abacavíri í plasma hefur reynst vera sú sama fyrir bæði lyfjaform þegar þau eru gefin í sama skammti. Útsetning í plasma, hjá börnum sem fá abacavírmixtúru samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun, er svipuð og hjá fullorðnum. Útsetning fyrir abacavíri í plasma verður meiri hjá börnum sem fá abacavírtöflur til inntöku samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun en börnum sem fá mixtúru, því stærri skammtar í mg/kg eru gefnir með töflunum.

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður sem mæla með notkun Ziagen hjá ungbörnum yngri en þriggja mánaða. Þær takmörkuðu rannsóknaniðurstöður sem liggja fyrir benda til þess að skammtur af mixtúru sem er 2 mg/kg gefi svipuð eða hærri AUC-gildi hjá nýburum yngri en 30 daga, í samanburði við 8 mg/kg skammt af mixtúru sem gefinn er eldri börnum.

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar úr 3 rannsóknum á lyfjahvörfum (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW-undirrannsókn á lyfjahvörfum) sem börn yngri en 12 ára tóku þátt í. Upplýsingarnar eru sýndar í töflunni hér á eftir:

Samantekt á AUC (0-24)) (µg.klst./ml) fyrir abacavír í plasma við stöðuga þéttni og tölfræðilegur samanburður á inntöku einu sinni eða tvisvar á dag í öllum rannsóknum

Rannsókn	Aldurshópur	Abacavír 16mg/kg einu sinni á dag, margfeldismeðaltal (95% Cl)	Abacavír 8 mg/kg tvisvar á dag, margfeldismeðaltal (95% Cl)	Einu sinni samanborið við tvisvar á dag, hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (GLS Mean Ratio) (90% Cl)
ARROW undirrannsókn á lyfjahvörfum Hluti 1	3 til 12 ára (N=36)	15,3 (13,3;17,5)	15,6 (13,7; 17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 til 12 ára (N=14)	13,4 (11,8; 15,1)	9,91 (8,3; 11,9)	1,35 (1,19; 1,54)
PENTA 15	3 til 36 mánaða (N=18)	11.6 (9,89; 13,5)	10,9 (8,9; 13,2)	1,07 (0,92; 1,23)

Í rannsókninni PENTA 15 voru margfeldismeðaltöl AUC (0-24) fyrir abacavír í plasma (95% CI) hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem skiptu úr notkun tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag, (sjá kafla 5.1) 15,9 (8,86; 28,5) µg.klst./ml við skömmtun einu sinni á dag og 12,7 (6,52; 24,6) µg.klst./ml) við skömmtun tvisvar á dag.

Aldraðir

Lyfjahvörf abacavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Abacavír veldur ekki stökkbreytingum í bakteríuprófum, en sýnir virkni *in vitro* í litningafrávikaprófi á eitilfrumum úr mönnum, prófi á eitilfrumuæxli úr músum og *in vivo* örkjarnaprófi í músum. Þetta er í samræmi við þekkta virkni annarra núkleósíðahliðstæðna. Þessar niðurstöður sýna að abacavír hefur væga tilhneigingu til að valda litningaskemmdum bæði *in vitro* og *in vivo* við háa þéttni í prófum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum abacavírs til inntöku, hjá músum og rottum, sýndu aukningu á tíðni illkynja og góðkynja æxla. Illkynja æxli mynduðust í forhúðarkirtli hjá karldýrum og snípskirtli hjá kvendýrum beggja dýrategundanna, og hjá rottum í skjaldkirtli karldýra, en hjá kvendýrum í lifur, þvagblöðru, eitlum og undirhúð.

Meginhluti þessara æxla mynduðust eftir stærstu abacavír skammta, 330 mg/kg/dag hjá músum og 600 mg/kg/dag hjá rottum. Undantekningin var æxli í forhúðarkirtli sem myndaðist eftir skammt sem var 110 mg/kg hjá músum. Sú þéttni lyfsins í líkamanum sem hafði engin slík áhrif hjá músum og rottum samsvaraði þrefaldri og sjöfaldri þeirri þéttni sem er í mannslíkamanum meðan á meðferð stendur. Þó að tilhneiging til krabbameinsvaldandi áhrifa hjá mönnum sé óþekkt, benda þessar niðurstöður til þess að væntanlegur klínískur árangur vegi þyngra en hættan á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum kom fram að meðferð með abacavíri eykur lifrarþyngd hjá rottum og öpum. Klínísk þýðing þess er óljós. Engin klínísk gögn benda til þess að abacavír hafi eiturverkanir á nýru. Að auki hefur ekkert komið fram sem bendir til örvunar abacavírs á eigin umbrotum eða umbrotum annarra lyfja í lifur hjá mönnum.

Væg hrörnun átti sér stað í hjartavöðva hjá músum og rottum sem fengið höfðu abacavír í tvö ár. Blóðþéttni jafngilti 7 til 24faldri þeirri blóðþéttni sem búast má við hjá mönnum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna hefur ekki verið metin.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hafa eiturverkanir á fósturvísa og fóstur komið fram hjá rottum en ekki hjá kanínum. Þessar niðurstöður sýndu m.a. minnkaða líkamsþyngd fóstra, bjúg hjá fóstrum og aukningu á breytileika/vansköpunum á beinabyggingu, fósturdauða snemma á meðgöngu og andvana fæðingum. Ekki er hægt að draga neinar ályktanir varðandi hugsanlegan fósturskaða af völdum abacavírs, vegna þessara eituráhrifa á fósturvísi eða fóstur.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum leiddi í ljós að abacavír hafði engin áhrif á frjósemi karl- og kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat
Vatnsfrítt kísiltvíoxíð

Húð
Tríasetín
Metýlhýdroxýprópýlsellulósi
Títantvíoxíð
Pólýsorbat 80
Gult járnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar með barnaöryggi (pólývínýlklóríð/ál/pappír) sem innihalda 60 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/112/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. júlí 1999

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Ziagen 20 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru inniheldur 20 mg af abacavíri (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sorbitól (E420) 340 mg/ml
Metýlparahýdroxýbensóat (E218) 1,5 mg/ml
Própýlparahýdroxýbensóat (E216) 0,18 mg/ml
Própýlenglýkól (E1520) 50 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Mixtúran er tær eða örlítið skýjuð, gulleit vatnslausn sem getur orðið brún með tímanum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ziagen er ætlað til samsettrar retróveirulyfjameðferðar gegn HIV-veirusýkingu (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum, unglingum og börnum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sýnt hefur verið fram á ávinning af Ziagen og er það aðallega byggt á niðurstöðum rannsókna á samsettri meðferð, tvisvar á dag, hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 5.1).

Áður en meðferð með abacavíri er hafin skal skima fyrir HLA-B*5701-samsætunni hjá sérhverjum HIV-smituðum sjúklingi, óháð kynþætti (sjá kafla 4.4). Ekki skal nota abacavír hjá sjúklingum sem vitað er að bera HLA-B*5701-samsætuna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal stjórnað af sérfræðingum í smitsjúkdómum, sem hafa reynslu af meðferð HIV-sýktra einstaklinga.

Ziagen má taka með eða án matar.

Ziagen er einnig fáanlegt sem töflur.

Fullorðnir, unglingar og börn (sem eru a.m.k. 25 kg að þyngd):
Ráðlagður skammtur af Ziagen er 600 mg á dag (30 ml). Hann má gefa annaðhvort sem 300 mg (15 ml) tvisvar á dag eða 600 mg (30 ml) einu sinni á dag (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn (innan við 25 kg að þyngd):

Börn frá eins árs aldri: Ráðlagður skammtur er 8 mg/kg tvisvar á dag, eða 16 mg/kg einu sinni á dag, allt að hámarki 600 mg (30 ml) heildardagsskammti.

Börn á aldrinum þriggja mánaða til eins árs: Ráðlagður skammtur er 8 mg/kg tvisvar á dag. Ef meðferðaráætlun með gjöf tvisvar á dag hentar ekki má íhuga meðferðaráætlun með gjöf einu sinni á dag (16 mg/kg/dag). Hafa skal í huga að upplýsingar um meðferðaráætlun með gjöf einu sinni á dag eru mjög takmarkaðar fyrir þennan hóp (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn yngri en þriggja mánaða: Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum yngri en þriggja mánaða takmarkaðar (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru að breyta úr notkun tvisvar á dag í notkun einu sinni á dag skulu taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) u.þ.b. 12 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku tvisvar á dag og halda svo áfram að taka ráðlagðan skammt til inntöku einu sinni á dag (eins og lýst er hér að framan) á u.þ.b. 24 klst. fresti. Þegar breytt er aftur í notkun tvisvar á dag skulu sjúklingar taka ráðlagðan skammt til inntöku tvisvar á dag u.þ.b. 24 klst. eftir síðasta skammtinn til inntöku einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Aðlögun Ziagen skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki mælt með notkun Ziagen hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðnar skammtastærðir fyrir sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig 5-6). Klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir um sjúklinga með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi, því er notkun abacavírs ekki ráðlögð fyrir þá nema brýna nauðsyn beri til. Ef abacavír er notað hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi er þörf á nákvæmu eftirliti ásamt reglulegum mælingum á plasmaþéttni abacavírs ef mögulegt er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir
Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir abacavíri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð (sjá einnig kafla 4.8)***:***

Abacavíri fylgir hætta á ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.8), sem einkennast af hita og/eða útbrotum ásamt öðrum einkennum sem benda til þess að mörg líffæri eigi hlut að máli. Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við notkun abacavírs, sum lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn, þegar þau voru ekki meðhöndluð á viðeigandi hátt.

Hætta á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri er mikil hjá sjúklingum sem greinast með HLA-B*5701-samsætuna. Hins vegar hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum við abacavíri í lægri tíðni hjá sjúklingum sem ekki hafa þessa samsætu.

Því skal fylgja eftirfarandi atriðum:

- Alltaf skal staðfesta hvort HLA-B*5701 samsætan sé til staðar áður en meðferð er hafin.

- Aldrei má hefja meðferð með Ziagen hjá sjúklingum sem eru með HLA-B*5701 samsætuna eða hjá sjúklingum sem ekki eru með HLA-B*5701 samsætuna en hafa fengið ofnæmisviðbrögð sem talin eru tengjast abacavíri við meðferð sem abacavír var hluti af (t.d. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Stöðva verður meðferð með Ziagen án tafar**, jafnvel þó HLA-B*5701-samsætan sé ekki til staðar ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum. Ef tefst að hætta meðferð með Ziagen eftir að ofnæmi er farið að koma fram getur það valdið lífshættulegum viðbrögðum.

- Þegar meðferð með Ziagen hefur verið hætt vegna gruns um ofnæmisviðbrögð **má aldrei aftur hefja meðferð að nýju með Ziagen eða einhverju öðru lyfi sem inniheldur abacavír** (t.d. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- Ef meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða sem talin eru við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða.

- Til að forðast að notkun abacavírs sé hafin að nýju, skal gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi fengið ofnæmisviðbrögð fyrirmæli um að farga því sem eftir er af Ziagen mixtúru, lausn.

- *Klínísk lýsing á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri*

Einkenni ofnæmisviðbragða við abacavíri eru vel þekkt úr klínískum rannsóknum og við eftirfylgni eftir að lyfið kom á markað. Einkenni komu yfirleitt fram á fyrstu sex vikunum (miðgildi tíma þar til þau komu fram er 11 dagar) eftir að meðferð með abacavíri var hafin, **þó þessi viðbrögð geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur.**

Næstum öllum ofnæmisviðbrögðum við abacavíri fylgja hiti og/eða útbrot. Öðrum einkennum sem hafa komið fram sem hluti ofnæmisviðbragða við abacavíri er lýst nákvæmlega í kafla 4.8 (Lýsing á völdum aukaverkunum), þ.m.t. einkenni frá öndunarfærum og meltingarfærum. Mikilvægt er að slík einkenni geta valdið því **að ofnæmisviðbrögð séu ranglega greind sem öndunarfærasjúkdómar (lungnabólga, berkjubólga, kverkabólga) eða maga- og þarmabólga.**

Einkenni tengd ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg. Þessi einkenni hverfa venjulega þegar meðferð með abacavír er hætt.

Mjög sjaldan hafa sjúklingar sem hætt hafa notkun abacavírs af öðrum ástæðum en vegna einkenna ofnæmisviðbragða einnig fengið lífhættuleg viðbrögð innan klukkustunda frá því að meðferð með abacavíri var hafin að nýju (sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum). Hjá slíkum sjúklingum verður að hefja notkun abacavírs að nýju við aðstæður þar sem læknishjálp er aðgengileg.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleósíða- og núkleótíðahliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki

áhrif á núgildandi tilmæli í hverju landi fyrir sig um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu, en orsakasamhengi við abacavírmeðferð er óvíst.

Þreföld núkleósíðameðferð

Hjá sjúklingum með mikið magn veirunnar í blóði (> 100.000 veirur/ml) þarf að íhuga sérstaklega samsetta meðferð með þremur lyfjum, abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni (sjá kafla 5.1).

Greint hefur verið frá háu hlutfalli meðferða sem hafa brugðist (virological failure) og framkomu ónæmis í upphafi meðferðar þegar abacavír var notað í samsettri meðferð, einu sinni á dag, með tenófóvírdísóproxílfúmarati og lamivúdíni.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Ziagen hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Notkun Ziagen er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ. á m. langvinna lifrarbólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð.

Sjúklingar sem einnig eru með langvinna sýkingu af völdum lifrarbólguveiru B eða C

Sjúklingar með langvinna lifrarbólgu B eða C, sem eru í samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrarbólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Nýrnasjúkdómar

Ziagen á ekki að gefa sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Hjálparefni

Ziagen mixtúra inniheldur 340 mg/ml af sorbítóli. Við inntöku ráðlagðra skammta inniheldur hver 15 ml skammtur u.þ.b. 5 mg af sorbítóli. Sjúklingar með sjaldgæft, arfgengt óþol fyrir ávaxtasykri ættu ekki að taka lyfið. Sorbítól getur haft væg hægðalosandi áhrif. Hitaeiningagildi sorbítóls er 2,6 kkal/g.

Ziagen mixtúra, lausn, inniheldur einnig metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat, sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ziagen mixtúra, lausn inniheldur 50 mg/ml af própýlenglýkóli. Við inntöku ráðlagðra skammta inniheldur hver 15 ml skammtur u.þ.b. 750 mg af própýlenglýkóli.

- Notkun samhliða einhverjum hvarfefnum alkóhóldehýdrógenasa eins og etanóls getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum yngri en 5 ára.
- Þó ekki hafi verið sýnt fram á að própýlenglýkól valdi eiturverkunum á æxlun eða þroska dýra eða manna gæti það borist i fóstur og hefur fundist í mjólk. Vegna þessa skal meta gjöf própýlenglýkóls handa þunguðum konum eða konum með barn á brjósti eftir mat á ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.
- Þörf er á eftirliti hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi því greint hefur verið frá ýmsum aukaverkunum sem tengdar hafa verið própýlenglýkóli, eins og skertri nýrnastarfsemi (bráðu nýrnapípludrepi), bráðri nýrnabilun og truflunum á lifrarstarfsemi.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökin sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknisaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru á Ziagen meðferð eða annarri retróveirulyfjameðferð geta áfram fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera undir nákvæmu klínísku eftirliti sérfræðinga sem hafa reynslu af meðferð þessara HIV-tengdu sjúkdóma.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Þótt niðurstöður fyrirliggjandi gagna úr klínískum rannsóknum og áhorfsrannsóknum með abacavíri sýni ósamræmi þá eru nokkrar rannsóknir sem benda til aukinnar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (einkum hjartadrep) hjá sjúklingum sem fá meðferð með abacavíri. Þess vegna, þegar Ziagen er ávísað skal grípa til aðgerða til að lágmarka alla þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og of háa fitu í blóði).

Auk þess ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði en meðferð með abacavíri fyrir sjúklinga sem eru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Litlar líkur eru á P450-tengdum milliverkunum á milli abacavírs og annarra lyfja. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að abacavír getur hamlað cýtókróm P450 1A1 (CYP1A1). P450 gegnir ekki meginhlutverki í umbrotum abacavírs og litlar líkur eru á að abacavír hamli umbrotum fyrir tilstilli CYP 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa einnig sýnt að abacavír hindrar ekki ensímin CYP 2C9 eða CYP 2D6 við klíníska

þéttni. Örvun umbrota í lifur hefur ekki sést í klínískum rannsóknum. Þess vegna er lítil hætta á milliverkunum við retróveiru-próteasahemla eða önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli helstu P450-ensíma. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að það eru engar klínískt marktækar milliverkanir á milli abacavírs, zídóvúdíns og lamivúdíns.

Öflugir ensímvakar eins og rífampicín, fenóbarbítal og fenýtóín geta dregið lítillega úr blóðþéttni acabavírs með verkun sinni á UDP-glúkúrónýltransferasa.

Etanól: Umbrot abacavírs breytast við samtímis neyslu alkóhóls þannig að flatarmál undir blóðþéttniferilnum (AUC) fyrir abacavír eykst um 41%. Þetta er ekki talið hafa klíníska þýðingu. Abacavír hefur engin áhrif á umbrot etanóls.

Metadón: Rannsókn á lyfjahvörfum þar sem abacavír 600 mg tvisvar á dag, og metadón voru gefin saman, sýndu að C_{max} fyrir abacavír minnkaði um 35% og um 1 klst. seinkun á t_{max}, en AUC breyttist ekki. Breytingarnar á lyfjahvörfum abacavírs eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Abacavír jók losun á metadóni úr líkamanum um 22% í þessari rannsókn. Ekki er hægt að horfa fram hjá þessari breytingu og því skal fylgjast með sjúklingum sem fá metadón og abacavír með tilliti til fráhvarfseinkenna sem gefa til kynna of lága skammta og gæti stundum þurft að endurmeta skammtastærðir fyrir metadón.

Retinóíðar: Retinóíðaefnasambönd útskiljast fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa. Milliverkanir við abacavír eru hugsanlegar en hafa ekki verið rannsakaðar.

Riociguat: Abacavír hamlar CYP1A1 *in vitro*. Samhliðagjöf staks skammts af riociguati (0,5 mg) hjá HIV sjúklingum sem fá samsetta meðferð með abacavíri/dolutegravíri/lamivúdíni (600 mg/50 mg/300 mg einu sinni á sólarhring) leiddi til u.þ.b. þrefalt hærri $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir riociguat samanborið við staðfest riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ hjá heilbrigðum einstaklingum. Hugsanlega þarf að minnka riociguat skammtinn. Sjá lyfjaupplýsingarnar fyrir ráðleggingar um skammta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Almennt, þegar ákveðið er að nota retróveirulyfjameðferð gegn HIV sýkingu hjá barnshafandi konum og minnka þannig hættu á HIV smiti frá móður til nýbura skal hafa í huga bæði upplýsingar úr dýrarannsóknum og klíníska reynslu hjá barnshafandi konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kanínum (sjá kafla 5.3). Abacavír hefur reynst krabbameinsvaldandi í dýralíkönum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara upplýsinga fyrir menn er ekki þekkt. Abacavír og/eða umbrotsefni þess fara yfir fylgju hjá konum.

Hjá barnshafandi konum hafa ekki komið fram nein vansköpunarvaldandi áhrif af völdum abacavírs eða áhrif á fósturvísi/fóstur eftir 800 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu og yfir 1.000 fæðingar eftir útsetningu á öðrum og þriðja þriðjungi meðöngu. Samkvæmt þessum gögnum er ólíklegt að hætta sé á vansköpunarvaldandi áhrifum hjá konum.

Truflun á starfsemi hvatbera
Sýnt hefur verið fram á að núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður valda mismiklum hvatberaskemmdum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá skertri starfsemi hvatbera hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Abacavír og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Abacavír skilst einnig út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um öryggi notkunar abacavírs hjá ungbörnum yngri en þriggja mánaða. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að abacavír hafði engin áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Hvað varðar margar aukaverkanir sem hafa verið skráðar er óljóst hvort þær tengjast Ziagen, einhverjum öðrum af þeim fjölmörgu lyfjum sem notuð eru í meðferð á HIV-sýkingu, eða eru afleiðing af framgangi sjúkdómsins.
Margar af þeim aukaverkunum sem taldar eru upp hér á eftir (ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, svefnhöfgi, útbrot) eru algengar hjá sjúklingum með abacavírofnæmi. Því þarf að athuga vandlega hvort um ofnæmisviðbrögð sé að ræða hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni (sjá kafla 4.4). Örsjaldan hefur verið greint frá regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju, þar sem ekki var hægt að útiloka abacavírofnæmi. Í slíkum tilvikum skal notkun lyfja sem innihalda abacavír hætt til frambúðar.

Margar þessara aukaverkana hafa ekki takmarkað meðferðina. Eftirfarandi hefðbundin skilgreining á tíðni hefur verið notuð: Mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).

Efnaskipti og næring
Algengar: Lystarleysi
Koma örsjaldan fyrir: Mjólkursýrublóðsýring

Taugakerfi
Algengar: Höfuðverkur

Meltingarfæri
Algengar: Ógleði, uppköst, niðurgangur
Mjög sjaldgæfar: Brisbólga

Húð og undirhúð
Algengar: Útbrot (án almennra einkenna)
Koma örsjaldan fyrir: Regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Algengar: Hiti, svefnhöfgi, þreyta

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi fyrir abacavíri
Einkenni þessara ofnæmisviðbragða eru talin upp hér á eftir. Þau hafa komið fram annaðhvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Þau sem komið hafa fram hjá **að minnsta kosti 10% sjúklinga** með ofnæmisviðbrögð eru feitletruð.

Næstum allir sjúklingar sem fá ofnæmisviðbrögð fá hita og/eða útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláða) sem hluta heilkennisins, hins vegar hafa viðbrögð komið fram án útbrota eða hita. Önnur lykileinkenni eru m.a. einkenni frá meltingarfærum, öndunarfærum eða almenn einkenni svo sem svefnhöfgi og lasleiki.

Húð	**Útbrot** (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláði).
Meltingarfæri	**Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir**, sár í munni.
Öndunarfæri	**Mæði, hósti**, særindi í hálsi, andnauðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome), öndunarbilun.
Ýmislegt	**Hiti, svefnhöfgi, lasleiki**, bjúgur, eitlakvilli, lágur blóðþrýstingur, tárubólga, bráðaofnæmi.
Taugakerfi/Geðræn vandamál	**Höfuðverkur**, náladofi.
Blóð og eitlar	Eitilfrumufæð.
Lifur/bris	**Hækkun lifrarprófa**, lifrarbólga, lifrarbilun.
Stoðkerfi	**Vöðvaverkir**, mjög sjaldan vöðvalýsa, liðverkir, hækkun kreatínkínasa.
Þvagfæri	Hækkun kreatíníns, nýrnabilun.

Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn.

Ef meðferð með abacavíri er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma ofnæmisviðbragða er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða. Svipuð viðbrögð hafa einnig sjaldan komið fram eftir að notkun abacavírs er hafin að nýju hjá sjúklingum sem aðeins fengu eitt lykileinkenna ofnæmisins (sjá hér að framan) áður en notkun abacavírs var hætt; og örsjaldan einnig hjá sjúklingum sem hafa hafið meðferð að nýju án þess að hafa áður fengið nein einkenni ofnæmisviðbragða (þ.e. sjúklingum sem áður voru taldir þola abacavír).

Efnaskiptabreytur
Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni
Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin. (sjá kafla 4.4).

Beindrep
Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

<u>Breytingar á rannsóknaniðurstöðum</u>

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna í tengslum við Ziagen meðferð sjaldgæfar, og enginn munur var á tíðni þeirra hjá sjúklingum sem voru á Ziagen og samanburðarhópi.

<u>Börn</u>

1.206 HIV-sýkt börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677), þar af fengu 669 abacavír og lamivúdín, annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Ekki komu fram aðrar aukaverkanir hjá börnum sem fengu lyfin annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag en hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stakir skammtar allt að 1200 mg og daglegir skammtar allt að 1800 mg af Ziagen hafa verið gefnir sjúklingum í klínískum rannsóknum. Engar aðrar aukaverkanir en þær sem fram höfðu komið við notkun venjulegra skammta voru tilkynntar. Áhrif stærri skammta eru ekki þekkt. Ef ofskömmtun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum m.t.t. eitrunar (sjá kafla 4.8), og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja abacavír með kviðskilun eða blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Núkleósíða-bakritahemlar, ATC-flokkur: J05AF06

Verkunarháttur

Abacavír er núkleósíða-bakritahemill (NRTI). Það er öflugur, sértækur hemill á HIV-1 og HIV-2. Abacavír er umbrotið inni í frumum í virka þáttinn, carbóvír 5'-þrífosfat (TP). *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að verkunarháttur þess í tengslum við HIV er hömlun á HIV-bakritaensíminu, sem leiðir til þess að myndun keðjunnar stöðvast og þar með eftirmyndun veirunnar. Mótverkandi áhrif á veiruhömlun abacavírs í frumuræktun voru ekki fyrir hendi í samsetningu með núkleósíðabakritahemlunum dídanósíni, emtricítabíni, lamivúdíni, stavúdíni, tenófóvíri eða zídóvúdíni, með nevírapíni sem er bakritahemill sem ekki er núkleósíð eða próteasahemlinum amprenavíri.

Ónæmi

In vitro ónæmi

Einangraðir hafa verið stofnar af HIV-1 *in vitro* sem eru ónæmir fyrir abacavíri. Þeir tengjast tilteknum arfgerðarbreytingum á táknasvæði gensins fyrir bakrita (RT) (táknar M184V, K65R, L74V og Y115F). Ónæmi gegn abacavíri myndast tiltölulega hægt *in vitro* og krefst margra stökkbreytinga til þess að ná klínískt marktækri aukningu á EC_{50} miðað við villigerð veirunnar.

In vivo ónæmi (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður)
Í klínískum grunnrannsóknum fundust, í einangruðum veirustofnum hjá flestum sjúklinganna þar sem meðferð með abacavíri brást, annaðhvort engar breytingar tengdar núkleósíða-bakritahemlum miðað við upphafsgildi (45%) eða einungis M184V eða M184I (45%). Heildartíðni breytinga á M184V og M184I var há (54%) en sjaldgæfari voru breytingar á L74V (5%), K65R (1%) og Y115F (1%) (sjá töflu). Komið hefur í ljós að þegar zídóvúdíni er bætt við meðferðina lækkar tíðni stökkbreytinga á L74V og K65R vegna abacavírs (með zídóvúdíni: 0/40, án zídóvúdíns 15/192, 8%).

Meðferð	Abacavír + Combivir[1]	Abacavír + lamivúdín + NNRTI	Abacavír + lamivúdín + PI (eða PI/rítónavír)	Samtals
Fjöldi einstaklinga	282	1094	909	2285
Fjöldi tilvika þar sem meðferð brást	43	90	158	291
Fjöldi arfgerða í meðferð	40 (100%)	51 (100%)[2]	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs[3]	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir inniheldur staðlaða samsetningu af lamivúdíni og zídóvúdíni
2. Að meðtöldum þremur tilvikum þar sem meðferð var hætt af ýmsum orsökum (öðrum en veirufræðilegum) og fjórum tilvikum þar sem óstaðfest var að meðferð hefði brugðist.
3. Fjöldi einstaklinga með ≥1 stökkbreytingu tengda týmidínhliðstæðum (TAMs).

Stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum geta myndast þegar týmidínhliðstæður eru notaðar með abacavíri. Í heildargreiningu á 6 klínískum rannsóknum komu stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum ekki fram þegar meðferð innihélt abacavír án zídóvúdíns (0/127) en komu hins vegar fram þegar meðferð innihélt abacavír og týmidínhliðstæðuna zídóvúdín (22/86, 26%).

Ónæmi in vivo (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)

Klínískt marktæk minnkun á næmi fyrir abacavíri hefur komið fram hjá stofnum ræktuðum úr sjúklingum með hömlulausa veirufjölgun, sem áður hafa verið meðhöndlaðir með og eru ónæmir fyrir öðrum núkleósíða-bakritahemlum (NRTI). Í heildargreiningu á fimm klínískum rannsóknum þar sem abacavíri var bætt við til þess að styrkja meðferð 166 sjúklinga, voru 123 (74%) með M184V/I, 50 (30%) voru með T215Y/F, 45 (27%) voru með M41L, 30 (18%) voru með K70R og 25 (15%) voru með D67N. K65R var ekki til staðar og L74V og Y115F voru sjaldgæf (≤3%). Í aðhvarfsgreiningu á forspárgildi arfgerðar (leiðrétt fyrir grunngildi HIV-1 RNA [vRNA] í plasma, CD4+ frumufjölda, fjölda og tímalengd fyrri retróveirulyfjameðferða) kom fram að þegar til staðar eru 3 eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast ónæmi fyrir núkleósíða-bakritahemlum, tengdist það minnkaðri svörun í 4.viku (p=0,015) eða 4 eða fleiri stökkbreytingum í 24. viku (p≤0,012). Að auki veldur innsetning í stöðu 69 eða Q151M-stökkbreytingin, sem yfirleitt finnst með A62V, V75I, F77L og F116Y, ónæmi á háu stigi fyrir abacavíri.

Bakritastökkbreytingar í upphafi	Vika 4 (n = 166)		
	n	Miðgildi – Breyting á vRNA (log_{10} eintök/ml)	Hundraðshlutfall með <400 eintök/ml vRNA
Engar	15	-0,96	40%
M184V eingöngu	75	-0,74	64%
Einhver ein NRTI-stökkbreyting	82	-0,72	65%
Einhverjar tvær NRTI-tengdar stökkbreytingar	22	-0,82	32%
Einhverjar þrjár NRTI-tengdar stökkbreytingar	19	-0,30	5%
Fjórar eða fleiri NRTI-tengdar stökkbreytingar	28	-0,07	11%

Arfgerðarónæmi og krossónæmi

Fyrir arfgerðarónæmi gegn abacavíri þarf M184V ásamt a.m.k. einni annarri stökkbreytingu tengdri abacavíri, eða M184V ásamt margföldum stökkbreytingum tengdum týmidínhliðstæðum. Arfgerðarkrossónæmi gegn öðrum núkleósíða-bakritahemlum, eingöngu með stökkbreytingu á M184V eða M184I, er takmarkað. Zídóvúdín, dídanósín, stavúdín og tenófóvír halda sinni retróveiruvirkni gegn slíkum HIV-1-afbrigðum. Hins vegar, þegar M184V er til staðar ásamt K65R, stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs, tenófóvírs, dídanósíns og lamivúdíns og M184V ásamt L74V stuðlar að krossónæmi á milli abacavírs dídanósíns og lamivúdíns. Þegar M184V er til staðar ásamt Y115F stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs og lamivúdíns. Fá má leiðbeiningar um viðeigandi notkun á abacavíri með því að nota núgildandi algóritma fyrir myndun ónæmis.

Krossónæmi milli abacavírs og retróveirulyfja úr öðrum flokkum (t.d. próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð) er ólíklegt.

Verkun og öryggi

Það sem sýnt hefur fram á ávinning af Zigaen byggist aðallega á niðurstöðum rannsókna sem gerðar hafa verið á fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður, þar sem gefnir hafa verið 300 mg skammtar af Ziagen, tvisvar á dag, í samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni.

Gjöf tvisvar á dag (300 mg):

- *Fullorðnir sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Hjá fullorðnum sem fengu samsetta meðferð með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni var hlutfall sjúklinga með ómælanlegt veirumagn í blóði (<400 eintök/ml) u.þ.b. 70%; meðferðarákvörðunargreining (*intention to treat* (ITT)) eftir 48 vikur) með samsvarandi fjölgun CD4-frumna.

Í einni klínískri, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá fullorðnum, var meðferð með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni borin saman við meðferð með indínavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni. Vegna þess hve hlutfallslega margir hættu á meðferðinni fyrr en áætlað var (42% sjúklinga höfðu hætt slembiraðaðri meðferð í 48. viku), er ekki hægt að draga ályktanir um jafngildi þessara meðferða eftir 48 vikur. Þótt svipaðra áhrifa á veirur hafi gætt af meðferðinni sem innihélt abacavír og þeirri sem innihélt indínavír hvað varðar hlutfall sjúklinga með ómælanlegt veirumagn í blóði (≤400 eintök/ml; meðferðarákvörðunar-greining, 47% á móti 49%; raunmeðferðargreining (*as treated* (AT)), 86% fyrir abacavír samsetta meðferð á móti 94% fyrir

indínavír samsetta meðferð) voru niðurstöður samsettu meðferðinni með indínavíri í hag, sérstaklega hjá þeim hópi sjúklinga sem var með mikið veirumagn í blóði (>100.000 eintök/ml í upphafi: ITT, 46% á móti 55%; AT, 84% fyrir abacavír og 93% fyrir indínavír).

Í fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn (CNA30024), var 654 HIV-smituðum sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort abacavír 300 mg tvisvar á dag eða zídóvúdín 300 mg tvisvar á dag, bæði í samsettri meðferð með lamivúdíni 150 mg tvisvar á dag og efavírenzi 600 mg einu sinni á dag. Tvíblinda meðferðin stóð yfir í a.m.k. 48 vikur. Í meðferðarákvörðunarþýðinu (ITT population) náðu 70% sjúklinga í abacavírhópnum veirufræðilegri svörun með HIV-1 RNA í plasma ≤ 50 eintök/ml í viku 48 (meðalgildi fyrir mun á meðferðum: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9) í samburði við 69% sjúklinga í zídóvúdínhópnum. Í raunmeðferðargreiningu (AT) var munurinn á meðferðarhópunum greinilegri (88% sjúklinga á abacavírhópnum í samanburði við 95% sjúklinga í zídóvúdínhópnum (meðalgildi fyrir mun á meðferðum: -6,8, 95% CI -11,8, -1,7)). Hins vegar studdu báðar greiningar þá ályktun að ekki sé um mun (non-inferiority) milli meðferðarhópa að ræða.

ACTG5095 var slembuð (1:1:1), tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn, framkvæmd á 1147 HIV-1-smituðum fullorðnum einstaklingum, sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, þar sem bornar voru saman þrennskonar lyfjasamsetningar: zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz, zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og zídóvúdín/lamivúdín/abacavír. Þaðkom í ljós eftir 32 vikna eftirfylgni (miðgildi) að þriggja lyfja meðferð með núkleósíðunum zídóvúdíni/lamivúdíni/abacavíri kom veirufræðilega lakar út en hinar tvær samsetningarnar, óháð veirumagni í upphafi (< eða > 100 000 eintök/ml). Meðferðin var veirufræðilega talin hafa brugðist (HIV RNA >200 eintök/ml) hjá 26% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír, 16% þeirra sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og 13% þeirra sem fengu fjögurra lyfja meðferð. Við 48 vikur var hlutfall einstaklinga, með HIV RNA <50 eintök/ml, 63% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír, 80% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og 86% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz. Á þessum tímapunkti var zídóvúdín/lamivúdín/abacavír-hlutinn stöðvaður af öryggiseftirlitsnefnd (Data Safety Monitoring Board) rannsóknarinnar, vegna hærra hlutfalls sjúklinga þar sem meðferðin hafði brugðist. Hinum tveimur öngum rannsóknarinnar var haldið áfram á „blindan“ hátt. Við 144 vikna eftirfylgni (miðgildi) hafði meðferðin brugðist hjá 25% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz og 26% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz. Enginn marktækur munur reyndist vera á milli anganna tveggja hvað varðar tímann þar til meðferðin brást í fyrsta skipti (p=0,73, „log-rank test“). Í þessari rannsókn hafði það engin marktæk áhrif á verkunina að bæta abacavíri við zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz.

		zídóvúdín/lami-vúdín/abacavír	zídóvúdín/lami-vúdín/efavírenz	zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz
Meðferð bregst (HIV RNA >200 eintök/ml)	32 vikur	26%	16%	13%
	144 vikur	-	26%	25%
Meðferð virkar (48 vikur HIV RNA < 50 eintök/ml)		63%	80%	86%

- *Fullorðnir sem hafa fengið meðferð áður*

Hjá fullorðnum sem höfðu fengið miðlungsmikla retróveirulyfjameðferð leiddi viðbót abacavírs við samsetta retróveirulyfjameðferð til hóflegs viðbótarárangurs í fækkun veira í blóði (meðalbreyting 0,44 $\log_{10}$ eintök/ml eftir 16 vikur).

Hjá sjúklingum sem hafa fengið mikla meðferð með núkleósíðabakritahemlum er verkun abacavírs mjög lítil. Hve mikill hagur er af því að bæta því við í nýja samsetta meðferð er háð eðli og lengd fyrri meðferðar sem gæti hafa valið HIV-1-afbrigði með krossónæmi fyrir abacavíri.

Gjöf einu sinni á dag (600 mg):

- *Fullorðnir sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Meðferðaráætlunin með abacavíri einu sinni á dag er studd af 48 vikna, fjölsetra, tvíblindri samanburðarrannsókn (CNA30021) á 770 HIV-smituðum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Aðallega var um að ræða HIV-smitaða sjúklinga án einkenna ((Centre for Disease Control and Prevention) CDC-stig A). Þeim var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort abacavír 600 mg einu sinni á dag eða 300 mg tvisvar á dag, í samsettri meðferð með efavírenzi og lamivúdíni sem gefin voru einu sinni á dag. Sambærilegur klínískur árangur (meðalgildi fyrir mun á meðferðum: -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) greindist hjá báðum meðferðaráætlunum. Útfrá þessum niðurstöðum má álykta með 95% vissu að raunverulegur mismunur sé ekki meiri en 8,4%, skömmtun tvisvar á dag í hag. Þessi mögulegi munur er nægjanlega lítill til þess að draga þá heildarályktun að abacavír gefið einu sinni á dag sé ekki lakara (non-inferior) en abacavír gefið tvisvar á dag.

Það var lágt, svipað heildarhlutfall meðferða sem brást (viral load > 50 eintök/ml) í hópnum sem fékk meðferð einu sinni á dag og þeim sem fékk meðferð tvisvar á dag (annars vegar 10% og hins vegar 8%). Í litlu úrtaki fyrir arfgerðagreiningu, var tilhneiging til hærri tíðni stökkbreytinga tengdum núkleósíðabakritahemlum hjá hópnum sem fékk abacavír meðferð einu sinni á dag í samanburði við hópinn sem fékk abacavír meðferð tvisvar á dag. Ekki er hægt að draga ákveðna ályktun vegna takmarkaðra upplýsinga sem fengust úr þessari rannsókn. Upplýsingar um notkun abacavírs einu sinni á dag til lengri tíma (yfir 48 vikur) eru enn takmarkaðar.

- *Fullorðnir sem hafa fengið meðferð áður*

Í CAL30001 rannsókninni var 182 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og hún brugðist, slembiraðað og fengu þeir meðferð annaðhvort með abacavíri og lamivúdíni í sömu töflunni (fixed dose combination - FDC) einu sinni á dag eða abacavíri 300 mg tvisvar á dag auk 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag, í báðum tilvikum ásamt tenófóvíri og próteasahemli, eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð, í 48 vikur. Niðurstöður benda til að FDC-hópurinn sé ekki síðri (non-inferior) en hópurinn sem fékk abacavír tvisvar á dag, byggt á svipaðri fækkun HIV-1 RNA sem mæld var sem meðalgildi AUC mínus upphafsgildi (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ eintök/ml á móti -1,83 $\log_{10}$ eintök/ml, 95% CI -0,13;0,38). Hlutfall HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (50% á móti 47%) og < 400 eintök/ml (54% á móti 57%) var einnig svipað í báðum hópunum (ITT-þýði). Hins vegar þarf að gæta varúðar við túlkun á þessum niðurstöðum þar sem einungis voru teknir í rannsóknina sjúklingar sem fengið höfðu miðlungi mikla meðferð áður og ójafnvægis gætti á milli meðferðarhópa hvað varðar fjölda veira í byrjun.

Í ESS30008 rannsókninni var 260 sjúklingum með veirubælingu á fyrstu meðferð með 300 mg af abacavíri ásamt 150 mg af lamivúdíni, sem bæði voru gefin tvisvar á dag ásamt próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð, slembiraðað til þess að halda áfram þessari meðferð eða skipta yfir á abacavír/lamivúdín í sömu töflu (FDC) ásamt próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð í 48 vikur. Niðurstöður benda til að í FDC-hópnum sé veirufræðileg niðurstaða svipuð (non-inferior) og hjá hópnum sem fékk abacavír ásamt lamivúdíni, byggt á hlutfalli einstaklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (90% og 85% í hvorum hópi fyrir sig, 95% CI -2,7; 13,5).

Viðbótarupplýsingar

Öryggi og verkun Ziagen í ýmsum mismunandi samsettum lyfjameðferðum hefur ekki enn verið fullmetin (sérstaklega samsetningum með bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð).

Abacavír fer yfir í heila- og mænuvökvann (sjá kafla 5.2) og sýnt hefur verið fram á að það lækkar HIV-1 RNA-gildi i heila- og mænuvökvanum. Samt sem áður hafa ekki komið fram nein áhrif á taugasálfræðilega frammistöðu þegar það var gefið sjúklingum með AIDS vitglöp (AIDS dementia complex).

Börn

Slembaður samanburður á meðferðaráætlun með skömmtun abacavírs og lamivúdíns annars vegar einu sinni á dag og hins vegar tvisvar á dag, var gerður í slembaðri, fjölsetra, samanburðarrannsókn hjá HIV-sýktum börnum. 1.206 börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW-rannsókninni (COL105677) og fengu ráðlagða skammta miðað við þyngd, sem meðferðaráætlanir Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar mæla með (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Eftir 36 vikur í meðferð sem innihélt abacavír og lamivúdín tvisvar á dag, var 669 börnum sem komu til greina slembiraðað til annaðhvort að halda áfram með skömmtun tvisvar á dag eða skipta yfir í notkun abacavírs og lamivúdíns einu sinni á dag í a.m.k. 96 vikur. Hafa skal í huga að engar upplýsingar um börn yngri en 1 árs fengust úr þessari rannsókn. Niðurstöður eru teknar saman í töflunni hér á eftir:

Veirusvörun samkvæmt HIV-1-RNA í plasma innan við 80 eintök/ml í viku 48 og viku 96 við slembiraðaða notkun abacavírs + lamivúdíns einu einni eða tvisvar á dag í ARROW-rannsókninni (greining á niðurstöðum)

	Tvisvar á dag N (%)	**Einu sinni á dag N (%)**
Vika 0 (eftir meðferð í ≥ 36 vikur)		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-4,8% (95% CI -11,5% til +1,9%), p=0,16	
Vika 48		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-1,6% (95% CI -8,4% til +5,2%), p=0,65	
Vika 96		
HIV-1-RNA í plasma <80 eintök/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Áhættumunur (einu sinni á dag-tvisvar á dag)	-2,3% (95% CI -9,3% til +4,7%), p=0,52	

Sýnt var fram á að árangur hópsins sem fékk abacavír + lamivúdín einu sinni á dag var ekki síðri en árangur hópsins sem notaði lyfin tvisvar á dag, samkvæmt fyrirframskilgreindu -12% viðmiði fyrir ekki síðri árangur, við aðalendapunktinn <80 eintök/ml í viku 48 sem og í viku 96 (aukaendapunktur) og öllum öðrum greinimörkum sem prófuð voru (<200 eintök/ml, <400 eintök/ml, <1.000 eintök/ml), sem öll féllu vel innan þessa viðmiðs fyrir ekki síðri árangur. Í greiningu á misleitni í undirhópum, einu sinni á dag samanborið við tvisvar á dag, komu ekki fram nein marktæk áhrif kyns, aldurs eða veirufjölda við slembiröðun. Ályktanir studdu að verkun var ekki síðri, óháð greiningaraðferð.

Í annarri rannsókn sem bar saman NRTI-samsetningar, sem gefnar voru upp (unblinded) (með eða án nelfínavírs, sem ekki var gefið upp) hjá börnum, hafði meirihluti þeirra sem fengu abacavír og lamivúdín (71%) eða abacavír og zídívúdín (60%) HIV-1-RNA ≤400 eintök/ml eftir 48 vikur, í samanburði við þau sem fengu lamivúdín og zídívúdín (47%) [p=0,09, ITT-greining]. Á sama hátt hafði stærra hlutfall þeirra barna sem fengu meðferð með samsettri meðferð sem innihélt abacavír, HIV-1-RNA ≤50 eintök/ml eftir 48 vikur (53%, 42% og 28% hver hópur fyrir sig, p=0,07).

Í rannsókn á lyfjahvörfum (PENTA 15), var skipt um meðferðaráætlun hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem náðst hafði stjórn á veirufjölda hjá, úr notkun abacavír- og lamivúdínmixtúru tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag. Í viku 48 voru þrjú barnanna með ómælanlegt veirumagn í blóði og eitt var með 900 eintök/ml af HIV-RNA í plasma. Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá þessum börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Abacavír frásogast hratt og vel eftir inntöku. Raunaðgengi abacavírs til inntöku er u.þ.b. 83% hjá fullorðnum. Eftir inntöku er meðaltími (t_{max}) að hámarksblóðþéttni abacavírs u.þ.b. 1,5 klukkustundir þegar um töflur er að ræða, en u.þ.b. 1,0 klukkustund þegar um mixtúru er að ræða.

Enginn munur hefur komið fram á AUC-gildi taflna og mixtúru. Við ráðlagða skammta, 300 mg tvisvar á dag eru meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) C_{max} og C_{min} fyrir abacavír við jafnvægi (steady state) annars vegar u.þ.b. 3,00 míkróg/ml (30%) og hins vegar 0,01 míkróg/ml (99%). Meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) fyrir AUC á 12 klst. tímabili milli skammta var 6,02 míkróg.klst./ml (29%), sem samsvarar að AUC sé u.þ.b. 12,0 míkróg.klst./ml á dag. C_{max}-gildi fyrir mixtúruna er aðeins hærra en fyrir töfluna. Eftir 600 mg skammt af abacavíri í töfluformi var meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) C_{max} fyrir abacavír u.þ.b. 4,26 míkróg/ml (28%) og meðalgildi (frávikshlutfall (CV)) AUC_{∞} var 11,95 míkróg.klst./ml (21%).

Fæða dró úr frásogshraða og C_{max} en hafði ekki áhrif á heildarblóðþéttni (AUC). Því má taka Ziagen með eða án fæðu.

Dreifing

Eftir gjöf í æð, var dreifingarrúmmál u.þ.b. 0,8 l/kg, sem sýnir að abacavír fer auðveldlega inn í vefi líkamans.

Rannsóknir á HIV-sýktum sjúklingum hafa sýnt að abacavír fer auðveldlega yfir í heila- og mænuvökvann og AUC-hlutfall milli heila- og mænuvökva og blóðs er á milli 30 og 44%. Gildin fyrir hámarksþéttni eru 9 sinnum hærri en IC_{50} fyrir abacavír, 0,08 µg/ml eða 0,26 µM þegar abacavír er gefið í 600 mg skömmtum tvisvar á dag.

In vitro rannsóknir á próteinbindingu í blóði sýna að abacavír binst aðeins lítillega eða miðlungsmikið (~ 49%) próteinum í blóði manna við lækningalega þéttni. Þetta gefur til kynna litlar líkur á milliverkunum við önnur lyf vegna samkeppni um próteinbindingu.

Umbrot

Abacavír umbrotnar aðallega í lifur, en u.þ.b. 2% af gefnum skammti eru skilin út um nýru sem óbreytt lyf. Helstu umbrotsleiðir hjá mönnum eru umbrot fyrir tilstilli alkóhól dehýdrógenasa og með glúkúróníðtengingu sem myndar 5'-karboxýlsýru og 5'-glúkúróníð sem svara til u.þ.b. 66% af skammtinum sem gefinn var. Umbrotsefnin eru skilin út í þvagi.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abacavírs er u.þ.b. 1,5 klukkustundir. Eftir endurtekna skammta af abacavír til inntöku, 300 mg tvisvar á dag, var engin marktæk uppsöfnun á abacavíri. Útskilnaður abacavírs er með umbrotum í lifur og útskilnaði umbrotsefna aðallega í þvagi. Umbrotsefnin og óbreytt abacavír í þvagi svara til u.þ.b. 83% af gefnum abacavír skammti. Afgangurinn skilst út með hægðum.

Lyfjahvörf í frumum

Í rannsókn á 20 HIV-sýktum sjúklingum sem fengu 300 mg af abacavíri tvisvar á dag, en aðeins einn 300 mg skammt fyrir 24 klukkustunda söfnunartímabilið, var margfeldismeðaltal (geometric mean) endanlegs helmingunartíma carbóvír-TP við jafnvægi innan frumna 20,6 klukkustundir. Til samaburðar var margfeldismeðaltal helmingunartíma abacavírs í plasma í þessari rannsókn 2,6 klukkustundir. Í víxlrannsókn á meðal 27 HIV-smitaðra sjúklinga var útsetning fyrir carbóvír-TP í frumum hærri þegar 600 mg af abacavíri voru gefin einu sinni á dag ($AUC_{24,ss}$ + 32 %, $C_{max24,ss}$ + 99 % og C_{trough} + 18 %) en þegar 300 mg voru gefin tvisvar á dag. Í heildina styðja þessar niðurstöður

notkun 600 mg af abacavíri, einu sinni á dag, við meðferð hjá HIV-smituðum sjúklingum. Auk þess hefur verið sýnt fram á virkni og öryggi abacavírs, við gjöf einu sinni á dag, í klínískri grundvallarrannsókn (CNA30021- Sjá kafla 5.1 Klínísk reynsla).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi
Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahvörf abacavírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 5-6) eftir að hafa fengið 600 mg í einum skammti; miðgildi (bil) AUC-gildis var 24,1 (10,4 til 54,8) míkróg.klst./ml. Niðurstöður sýndu að meðaltali (90%CI) 1,89-falda [1,32;2,70] aukningu á AUC fyrir abacavír og 1,58-falda [1,22;2,04] lengingu á helmingunartíma abacavírs. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna lækkun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi vegna verulegs breytileika í heildarþéttni abacavírs hjá þessum sjúklingum. Notkun abacavírs er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Abacavír umbrotnar aðallega í lifur, en u.þ.b. 2% skiljast út óbreytt um nýru. Lyfjahvörf abacavírs hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Því er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt takmarkaðri reynslu skal forðast notkun Ziagen hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi.

Börn
Samkvæmt klínískum rannsóknum gerðum hjá börnum frásogast abacavír hratt og vel frá mixtúru og töflum sem gefnar eru börnum. Útsetning fyrir abacavíri í plasma hefur reynst vera sú sama fyrir bæði lyfjaform þegar þau eru gefin í sama skammti. Útsetning í plasma, hjá börnum sem fá abacavírmixtúru samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun, er svipuð og hjá fullorðnum. Útsetning fyrir abacavíri í plasma verður meiri hjá börnum sem fá abacavírtöflur til inntöku samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun en börnum sem fá mixtúru, því stærri skammtar í mg/kg eru gefnir með töflunum.

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður sem mæla með notkun Ziagen hjá ungbörnum yngri en þriggja mánaða. Þær takmörkuðu rannsóknaniðurstöður sem liggja fyrir benda til þess að skammtur af mixtúru sem er 2 mg/kg gefi svipuð eða hærri AUC-gildi hjá nýburum yngri en 30 daga, í samanburði við 8 mg/kg skammt af mixtúru sem gefinn er eldri börnum.

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar úr 3 rannsóknum á lyfjahvörfum (PENTA 13, PENTA 15 og ARROW-undirrannsókn á lyfjahvörfum) sem börn yngri en 12 ára tóku þátt í. Upplýsingarnar eru sýndar í töflunni hér á eftir:

Samantekt á AUC (0-24)) (µg.klst./ml) fyrir abacavír í plasma við stöðuga þéttni og tölfræðilegur samanburður á inntöku einu sinni eða tvisvar á dag í öllum rannsóknum

Rannsókn	Aldurshópur	Abacavír 16mg/kg einu sinni á dag, margfeldismeðaltal (95% Cl)	Abacavír 8 mg/kg tvisvar á dag, margfeldismeðaltal (95% Cl)	Einu sinni samanborið við tvisvar á dag, hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (GLS Mean Ratio) (90% Cl)
ARROW undirrannsókn á lyfjahvörfum Hluti 1	3 til 12 ára (N=36)	15,3 (13,3;17,5)	15,6 (13,7; 17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 til 12 ára (N=14)	13,4 (11,8; 15,1)	9,91 (8,3; 11,9)	1,35 (1,19; 1,54)
PENTA 15	3 til 36 mánaða (N=18)	11.6 (9,89; 13,5)	10,9 (8,9; 13,2)	1,07 (0,92; 1,23)

Í rannsókninni PENTA 15 voru margfeldismeðaltöl AUC (0-24) fyrir abacavír í plasma (95% CI) hjá fjórum börnum yngri en 12 mánaða, sem skiptu úr notkun tvisvar á dag yfir í notkun einu sinni á dag, (sjá kafla 5.1) 15,9 (8,86; 28,5) µg.klst./ml við skömmtun einu sinni á dag og 12,7 (6,52; 24,6) µg.klst./ml) við skömmtun tvisvar á dag.

Aldraðir

Lyfjahvörf abacavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Abacavír veldur ekki stökkbreytingum í bakteríuprófum, en sýnir virkni *in vitro* í litningafrávikaprófi á eitilfrumum úr mönnum, prófi á eitilfrumuæxli úr músum og *in vivo* örkjarnaprófi í músum. Þetta er í samræmi við þekkta virkni annarra núkleósíðahliðstæðna. Þessar niðurstöður sýna að abacavír hefur væga tilhneigingu til að valda litningaskemmdum bæði *in vitro* og *in vivo* við háa þéttni í prófum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum abacavírs til inntöku, hjá músum og rottum, sýndu aukningu á tíðni illkynja og góðkynja æxla. Illkynja æxli mynduðust í forhúðarkirtli hjá karldýrum og snípskirtli hjá kvendýrum beggja dýrategundanna, og hjá rottum í skjaldkirtli karldýra, en hjá kvendýrum í lifur, þvagblöðru, eitlum og undirhúð.

Meginhluti þessara æxla mynduðust eftir stærstu abacavír skammta, 330 mg/kg/dag hjá músum og 600 mg/kg/dag hjá rottum. Undantekningin var æxli í forhúðarkirtli sem myndaðist eftir skammt sem var 110 mg/kg hjá músum. Sú þéttni lyfsins í líkamanum sem hafði engin slík áhrif hjá músum og rottum samsvaraði þrefaldri og sjöfaldri þeirri þéttni sem er í mannslíkamanum meðan á meðferð stendur. Þó að tilhneiging til krabbameinsvaldandi áhrifa hjá mönnum sé óþekkt, benda þessar niðurstöður til þess að væntanlegur klínískur árangur vegi þyngra en hættan á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum kom fram að meðferð með abacavíri eykur lifrarþyngd hjá rottum og öpum. Klínísk þýðing þess er óljós. Engin klínísk gögn benda til þess að abacavír hafi eiturverkanir á nýru. Að auki hefur ekkert komið fram sem bendir til örvunar abacavírs á eigin umbrotum eða umbrotum annarra lyfja í lifur hjá mönnum.

Væg hrörnun átti sér stað í hjartavöðva hjá músum og rottum sem fengið höfðu abacavír í tvö ár. Blóðþéttni jafngilti 7 til 24faldri þeirri blóðþéttni sem búast má við hjá mönnum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna hefur ekki verið metin.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hafa eiturverkanir á fósturvísa og fóstur komið fram hjá rottum en ekki hjá kanínum. Þessar niðurstöður sýndu m.a. minnkaða líkamsþyngd fóstra, bjúg hjá fóstrum og aukningu á breytileika/vansköpunum á beinabyggingu, fósturdauða snemma á meðgöngu og andvana fæðingum. Ekki er hægt að draga neinar ályktanir varðandi hugsanlegan fósturskaða af völdum abacavírs, vegna þessara eituráhrifa á fósturvísi eða fóstur.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum leiddi í ljós að abacavír hafði engin áhrif á frjósemi karl- og kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sorbítól 70% (E420)
Natríumsakkarín
Natríumsítrat,
Vatnsfrí sítrónsýra
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)
Própýlenglýkól (E1520)
Maltódextrín
Mjólkursýra
Glýserýltríasetat
Tilbúin jarðarberja- og bananabragðefni
Hreinsað vatn
Natríumhýdroxíð og/eða saltsýra til stillingar sýrustigs.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að ílátið er opnað í fyrsta sinn: 2 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ziagen mixtúra er í flöskum úr eðlisþungu pólýetýleni, með barnaöryggislæsingum, sem innihalda 240 ml af mixtúru.

Pakkningin inniheldur einnig pólýetýlenmillistykki og 10 ml skammtasprautu, sem samanstendur af pólýprópýlenhólki (með ml-kvarða) og pólýetýlenstimpli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Millistykki úr plasti og sprauta til skömmtunar fyrir inntöku fylgja til nákvæmrar mælingar á ávísuðum skammti af mixtúru. Millistykkinu er komið fyrir í stút flöskunnar og sprautan fest á það. Flöskunni er snúið á hvolf og rétt magn dregið í sprautuna

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/112/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. júlí 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. mars 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur

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

Mixtúra, lausn

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR - TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Ziagen 300 mg filmuhúðaðar töflur

abacavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg af abacavíri (sem súlfat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur með deiliskoru

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort. Á því eru upplýsingar um áríðandi öryggisatriði.

VARÚÐ! Hafðu STRAX samband við lækninn ef vart verður við ofnæmiseinkenni.

"**Togið hér**" (með aðvörunarkortið áfast)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/112/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ziagen 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Ziagen 300 mg töflur

abacavír

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

TEXTI Á AÐVÖRUNARKORTI

HLIÐ 1

ÁRÍÐANDI – AÐVÖRUNARKORT
ZIAGEN (abacavír) töflur
Berðu þetta kort alltaf á þér

Þar sem Ziagen inniheldur abacavír geta sumir sjúklingar sem taka Ziagen fengið ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) sem **geta reynst lífshættuleg** ef haldið er áfram að taka Ziagen. **HAFÐU STRAX SAMBAND VIÐ LÆKNINN og fáðu ráðleggingar um hvort þú eigir að hætta að taka Ziagen ef:**

1) þú færð útbrot EÐA

2) fram koma einkenni sem eiga við TVO EÐA FLEIRI liði hér að neðan:
- hiti
- mæði, særindi í hálsi eða hósti
- ógleði eða uppköst eða niðurgangur eða kviðverkir
- mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan

Ef þú hefur hætt að taka Ziagen vegna ofnæmis **MÁTTU ALDREI TAKA** Ziagen eða önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Kivexa, Trizivir eða Triumeq) aftur, þar sem það gæti leitt til lífshættulegs blóðþrýstingsfalls og dauða **innan fárra klukkustunda**.

(sjá bakhlið kortsins)

HLIÐ 2

Hafðu strax samband við lækninn ef þú heldur að þú sért að fá ofnæmisviðbrögð við Ziagen. Skráðu upplýsingar um lækninn hér fyrir neðan:

Læknir: ..... Sími:.....

Ef ekki næst í lækninn þinn verður þú tafarlaust að leita annarrar læknishjálpar (t.d. á neyðarmóttöku á næsta sjúkrahúsi).

Varðandi almennar upplýsingar um Ziagen, hafðu samband við …….s. …… (nafn og símanúmer fyrirtækis á hverjum stað verða sett hér inn)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR - MIXTÚRA, LAUSN

1. HEITI LYFS

Ziagen 20 mg/ml mixtúra, lausn
abacavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 20 mg af abacavíri (sem súlfat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur m.a. sorbítól (340 mg/ml, E420), metýlparahýdroxýbensóat (E218), própýlparahýdroxýbensóat (E216) og própýlenglýkól (E1520). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

240 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort. Á því eru upplýsingar um áríðandi öryggisatriði.

VARÚÐ! Hafðu STRAX samband við lækninn ef vart verður við ofnæmiseinkenni.

"**Togið hér**" (með aðvörunarkortið áfast)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

Fargið tveimur mánuðum eftir að flaskan var fyrst opnuð.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/112/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ziagen 20 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á FLÖSKU - MIXTÚRA, LAUSN

1. HEITI LYFS

Ziagen 20 mg/ml mixtúra, lausn
abacavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 20 mg af abacavíri (sem súlfat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur m.a. sorbítól (340 mg/ml, E420), metýlparahýdroxýbensóat (E218), própýlparahýdroxýbensóat (E216) og própýlenglýkól (E1520). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

240 ml mixtúra, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°

Fargið tveimur mánuðum eftir að flaskan var fyrst opnuð.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/112/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

TEXTI Á AÐVÖRUNARKORTI

HLIÐ 1

ÁRÍÐANDI – AÐVÖRUNARKORT
ZIAGEN (abacavír) mixtúra, lausn
Berðu þetta kort alltaf á þér

Þar sem Ziagen inniheldur abacavír geta sumir sjúklingar sem taka Ziagen fengið ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) sem **geta reynst lífshættuleg** ef haldið er áfram að taka Ziagen. **HAFÐU STRAX SAMBAND VIÐ LÆKNINN og fáðu ráðleggingar um hvort þú eigir að hætta að taka Ziagen ef:**

1) þú færð útbrot EÐA

2) fram koma einkenni sem eiga við TVO EÐA FLEIRI liði hér að neðan:
- hiti
- mæði, særindi í hálsi eða hósti
- ógleði eða uppköst eða niðurgangur eða kviðverkir
- mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan

Ef þú hefur hætt að taka Ziagen vegna ofnæmis **MÁTTU ALDREI TAKA** Ziagen eða önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Kivexa, Trizivir eða Triumeq) aftur, þar sem það gæti leitt til lífshættulegs blóðþrýstingsfalls og dauða **innan fárra klukkustunda**.

(sjá bakhlið kortsins)

HLIÐ 2

Hafðu strax samband við lækninn ef þú heldur að þú sért að fá ofnæmisviðbrögð við Ziagen. Skráðu upplýsingar um lækninn hér fyrir neðan:

Læknir: ..... Sími:.....

Ef ekki næst í lækninn þinn verður þú tafarlaust að leita annarrar læknishjálpar (t.d. á neyðarmóttöku á næsta sjúkrahúsi)

Varðandi almennar upplýsingar um Ziagen, hafðu samband við …….s. …… (nafn og símanúmer fyrirtækis á hverjum stað verða sett hér inn)

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ziagen 300 mg filmuhúðaðar töflur
abacavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

ÁRÍÐANDI - Ofnæmisviðbrögð

Ziagen inniheldur abacavír (sem er einnig virka efnið í lyfjum eins og **Kivexa, Triumeq og Trizivir**). Sumir einstaklingar sem taka abacavír geta fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð), sem getur verið lífshættulegt ef haldið er áfram að taka lyf sem innihalda abacavír.

Lestu vandlega allar upplýsingar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í rammanum í kafla 4.

Pakkningin fyrir Ziagen inniheldur **aðvörunarkort**, til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á abacavírofnæmi. **Taktu þetta kort og berðu á þér öllum stundum**.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Ziagen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ziagen
3. Hvernig nota á Ziagen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ziagen
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ziagen og við hverju það er notað

Ziagen er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus).

Ziagen inniheldur virka efnið abacavír. Abacavír tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)*.

Ziagen læknar ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölgar einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Ziagen á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Ziagen

Ekki má nota Ziagen:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir abacavíri (eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír - (t.d. **Trizivir, Triumeq** eða **Kivexa**) eða einhverjum öðrum innihaldsefnum lyfsins (talin upp í kafla 6) **Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmi í kafla 4**.
  Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Ziagen

Sumir sem taka Ziagen við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú ert með **miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm**
- ef þú hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm,** þar með talda lifrarbólgu B eða C.
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)
- ef þú ert með **alvarlegan nýrnasjúkdóm**
  Ræddu við lækninn ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4**.

Ofnæmisviðbrögð við abacavíri
Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð).

Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum
Ekki er hægt að útiloka að abacavír geti aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum.
Láttu lækninn vita ef þú ert með vandamál tengd hjarta og æðum, ef þú reykir eða ert með annan sjúkdóm sem getur aukið hættuna á hjarta - og æðasjúkdómum, svo sem háþrýsting eða sykursýki. Ekki hætta að taka Ziagen nema læknirinn ráðleggi það.

Fylgist með mikilvægum einkennum
Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með þegar þú tekur Ziagen.
Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Notkun annarra lyfja samhliða Ziagen
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúrulyf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils. Mundu að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Ziagen.

Sum lyf hafa milliverkanir við Ziagen
Þeirra á meðal eru:

- **fenýtóín**, til meðferðar við **flogaveiki**.
  Láttu lækninn vita ef þú tekur fenýtóín. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með þér á meðan þú tekur Ziagen.

- **metadón,** notað **í stað heróíns.** Abacavír eykur hraðann á brotthvarfi metadóns úr líkamanum. Ef þú tekur metadón verður fylgst með því hvort þú fáir fráhvarfseinkenni. Það gæti þurft að breyta metadónskammtinum hjá þér.
  Láttu lækninn vita ef þú tekur metadón.

- **Riociguat** er notað til meðferðar á **háum blóðþrýstingi í æðum** (lungnaslagæðum) sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Læknirinn gæti þurft að minnka riociguat skammtinn, þar sem abacavír getur aukið gildi riociguats í blóði.

Meðganga
Ekki er mælt með notkun Ziagen á meðgöngu. Ziagen og svipuð lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum.
Ef þú hefur tekið Ziagen á meðgöngu gæti læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstagjöf
Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Lítið magn af innihaldsefnum Ziagen getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla
Ekki aka eða stjórna vélum nema þér líði vel.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Ziagen
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ziagen

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Gleypið töflurnar með svolitlu vatni. Taka má Ziagen með eða án matar.

Ef þú getur ekki gleypt töflurnar heilar, má mylja þær og blanda saman við lítið magn af mat eða drykk og taka allan skammtinn strax.

Vertu í reglulegu sambandi við lækninn
Ziagen hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.
Vertu í sambandi við lækninn og ekki hætta að taka Ziagen nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir, unglingar og börn sem vega 25 kg eða meira

Venjulegur skammtur af Ziagen er 600 mg á dag. Hann má taka annaðhvort sem eina 300 mg töflu tvisvar á dag eða tvær 300 mg töflur einu sinni á dag.

Börn frá eins árs aldri sem eru innan við 25 kg að þyngd

Skammturinn sem gefinn er ræðst af líkamsþyngd barnsins. Ráðlagður skammtur er:

- **Börn sem eru að minnsta kosti 20 kg og minna en 25 kg að þyngd**: Venjulegur skammtur af Ziagen er 450 mg á dag. Hann má gefa sem 150 mg (hálfa töflu) sem tekin eru að morgni og 300 mg (eina heila töflu) sem tekin eru að kvöldi, eða 450 mg (eina og hálfa töflu) sem tekin eru einu sinni á dag, samkvæmt ráðleggingum læknisins.
- **Börn sem eru að minnsta kosti 14 kg og minna en 20 kg að þyngd**: Venjulegur skammtur af Ziagen er 300 mg á dag. Hann má gefa sem 150 mg (hálfa töflu) tvisvar á dag eða 300 mg (eina heila töflu) einu sinni á dag, samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Einnig er hægt að fá mixtúru (20 mg abacavír/ml) til meðferðar hjá börnum sem eru eldri en þriggja mánaða og vega minna en 14 kg eða fyrir þá sem þurfa minni skammta en venjulega eða geta ekki tekið töflur.

Ef tekinn er stærri skammtur af Ziagen en mælt er fyrir um
Ef þú tekur óvart of mikið af Ziagen skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Ziagen
Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu svo meðferðinni áfram eins og áður.
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Mikilvægt er að taka Ziagen reglulega því ef þú tekur það með óreglulegu millibili eru meiri líkur á ofnæmisviðbrögðum.

Ef töku Ziagen hefur verið hætt
Ef þú hefur hætt að taka Ziagen af einhverri ástæðu - sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

Ræddu við lækninn áður en þú byrjar aftur að taka það. Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Ziagen eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Triumeq, Trizivir eða Kivexa)**. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Ziagen aftur, verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálp er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Ziagen eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að ræða um allar breytingar á heilsu þinni við lækninn**.

Sjúklingar sem ekki hafa HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð) sem lýst er í þessum fylgiseðli undir fyrirsögninni „Ofnæmisviðbrögð“.

Mjög mikilvægt er að þú lesir og skiljir upplýsingarnar um þessi alvarlegu viðbrögð.

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.
Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar aftar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“.

Ofnæmisviðbrögð

Ziagen inniheldur **abacavír** (sem er einnig virkt efni í **Trizivir, Triumeq** og **Kivexa**).

Abacavír getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þessi ofnæmisviðbrögð hafa oftar komið fram hjá einstaklingum sem taka lyf sem innihalda abacavír.

Hverjir fá þessi viðbrögð?
Allir sem taka Ziagen geta þróað með sér ofnæmisviðbrögð vegna abacavírs, sem geta verið lífshættuleg ef haldið er áfram að taka Ziagen.

Líklegra er að þú fáir slík viðbrögð ef þú ert með gen sem kallast **HLA-B*5701** (en þú gætir fengið viðbrögð jafnvel þótt þú hafir ekki þetta gen). Það ætti að vera búið að kanna hvort þú hafir þetta gen

áður en þér er ávísað Ziagen. **Ef þú veist að þú hefur þetta gen skaltu segja lækninum frá því áður en þú tekur Ziagen.** Um það bil 3 til 4 af hverjum 100 sjúklingum sem fengu meðferð með abacavíri í klínískri rannsókn og voru ekki með gen sem kallast HLA-B*5701, fengu ofnæmisviðbrögð.

Hver eru einkennin?
Algengustu einkennin eru:
- **hiti** og **húðútbrot**.

Önnur algeng einkenni eru:
- ógleði, uppköst, niðurgangur, verkur í kvið (maga), mikil þreyta.

Meðal annarra einkenna eru:Verkir í liðum eða vöðvum, þroti í hálsi, mæði, særindi í hálsi, hósti, stöku sinnum höfuðverkur, bólga í auga (tárubólga), sár í munni, lágur blóðþrýstingur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum.

Hvenær koma þessi einkenni fram?
Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Ziagen stendur en þau eru líklegri á fyrstu 6 vikum meðferðar.

Ef þú annast barn sem er í meðferð með Ziagen er mikilvægt að þú skiljir upplýsingarnar varðandi þessi ofnæmisviðbrögð. Ef barnið fær einkennin sem lýst er hér fyrir neðan er grundvallaratriði að þú fylgir gefnum fyrirmælum.

Hafðu strax samband við lækninn:
1 ef þú færð húðútbrot, EÐA
2 fram koma einkenni sem eiga við að minnsta kosti tvo liði hér á eftir:
- hiti
- mæði, særindi í hálsi eða hósti
- ógleði eða uppköst, niðurgangur eða kviðverkir
- mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan.

Læknirinn kann að ráðleggja þér að hætta að taka Ziagen.

Ef þú hefur hætt að taka Ziagen

Ef þú hefur hætt að taka Ziagen vegna ofnæmisviðbragða, **máttu ALDREI AFTUR taka Ziagen eða önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Kivexa)**. Ef þú gerir það getur blóðþrýstingur þinn fallið hættulega mikið innan fárra klukkustunda, sem gæti leitt til dauða.

Ef þú hefur af einhverjum ástæðum hætt að taka Ziagen - sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

Ræddu við lækninn áður en þú byrjar aftur. Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Ziagen eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Kivexa)**. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Stöku sinnum hafa ofnæmisviðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu aftur að taka lyf sem innihélt abacavír, en höfðu aðeins eitt einkennanna á aðvörunarkortinu áður en þeir hættu að taka lyfið.

Örsjaldan hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka lyf sem innihélt abacavír aftur en höfðu engin einkenni ofnæmis áður en þeir hættu að taka það.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Ziagen aftur verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálp er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

Ef þú ert með ofnæmi fyrir Ziagen skaltu skila öllum afgangi af Ziagen töflum til öruggrar förgunar. Leitaðu ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Pakkningin með Ziagen inniheldur **aðvörunarkort** til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

Algengar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:
- ofnæmisviðbrögð
- ógleði
- höfuðverkur
- uppköst
- niðurgangur
- minnkuð matarlyst
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- húðútbrot.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:
- brisbólga.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:
- húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líta út eins og lítil skotmörk (dökkir blettir í miðju, umluktir ljósara svæði með dökkan hring umhverfis brúnina) *(regnbogaroðasótt)*
- útbreidd útbrot með blöðrum og húðflögnun, einkum í kringum munninn, nefið, augu og kynfæri *(Stevens–Johnson-heilkenni)* og alvarlegra form sem veldur flögnun húðar á yfir 30% af yfirborði líkamans *(eitrunardreplos húðþekju)*.
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði)

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar eða valda vandræðum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð sem inniheldur Ziagen getur valdið öðrum kvillum meðan á meðferð við HIV stendur.

Einkenni sýkingar og bólgu

Gamlar sýkingar geta komið fram að nýju
Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að

ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum. Einkenni eru yfirleitt **hiti**, ásamt einhverjum af eftirfarandi atriðum:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ónæmiskerfið styrkist getur það einnig ráðist gegn heilbrigðum líkamsvef (*sjálfsofnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsofnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi og hreyfiþörf)
- máttleysi sem byrjar að koma fram í höndum og fótum og berst upp eftir búknum.

Ef þú færð einkenni sýkingar á meðan þú tekur Ziagen:

Láttu lækninn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðleggingga frá lækninum.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

Láttu lækninn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ziagen

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal taka lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ziagen inniheldur
Virka efnið í hverri Ziagen filmuhúðaðri töflu með deiliskoru er 300 mg af abacavíri (sem súlfat).

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat og vatnsfrí kísilkvoða í töflukjarnanum. Töfluhúðin inniheldur tríasetín, metýlhýdroxýprópýlsellulósa, títantvíoxíð, pólýsorbat 80 og gult járnoxíð.

Lýsing á útliti Ziagen og pakkningastærðir
Ziagen filmuhúðaðar töflur eru með „GX 623“ greypt í báðar hliðar. Töflurnar eru með deiliskoru. Þær eru gular og ílangar og fást í þynnupakkningum sem innihalda 60 töflur.

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

Framleiðandi:
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Póllandi.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ziagen 20 mg/ml mixtúra, lausn
abacavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

ÁRÍÐANDI - Ofnæmisviðbrögð

Ziagen inniheldur abacavír (sem er einnig virka efnið í lyfjum eins og **Kivexa, Triumeq og Trizivir**). Sumir einstaklingar sem taka abacavír geta fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð), sem getur verið lífshættulegt ef haldið er áfram að taka lyf sem innihalda abacavír.

Lestu vandlega allar upplýsingar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í rammanum í kafla 4.

Pakkningin fyrir Ziagen inniheldur **aðvörunarkort**, til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á abacavírofnæmi. **Taktu þetta kort og berðu á þér öllum stundum**.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Ziagen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ziagen
3. Hvernig nota á Ziagen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ziagen
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ziagen og við hverju það er notað

Ziagen er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus).

Ziagen inniheldur virka efnið abacavír. Abacavír tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)*.

Ziagen læknar ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölgar einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Ziagen á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Ziagen

Ekki má nota Ziagen:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir abacavíri (eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír - (t.d. **Triumeq, Trizivir,** eða **Kivexa**) eða einhverjum öðrum innihaldsefnum lyfsins (talin upp í kafla 6*)*
  Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmi í kafla 4.
  Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Ziagen

Sumir sem taka Ziagen við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú ert með **miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm**
- ef þú hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm,** þar með talda lifrarbólgu B eða C.
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona).
- ef þú ert með **alvarlegan nýrnasjúkdóm**
  Ræddu við lækninn ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4**.

Ofnæmisviðbrögð við abacavíri
Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð).

Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum
Ekki er hægt að útiloka að abacavír geti aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum.
Láttu lækninn vita ef þú ert með vandamál tengd hjarta og æðum, ef þú reykir eða ert með annan sjúkdóm sem gæti aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum, svo sem háþrýsting eða sykursýki. Ekki hætta að taka Ziagen nema læknirinn ráðleggi það.

Fylgist með mikilvægum einkennum
Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með þegar þú tekur Ziagen.
Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Notkun annarra lyfja samhliða Ziagen
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúrulyf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils. Mundu að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Ziagen.

Sum lyf hafa milliverkanir við Ziagen
Þeirra á meðal eru:

- **fenýtóín**, til meðferðar við **flogaveiki**.
  Láttu lækninn vita ef þú tekur fenýtóín. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með þér á meðan þú tekur Ziagen.

- **metadón,** notað **í stað heróíns.** Abacavír eykur hraðann á brotthvarfi metadóns úr líkamanum. Ef þú tekur metadón verður fylgst með því hvort þú fáir fráhvarfseinkenni. Það gæti þurft að breyta metadónskammtinum hjá þér.
  Láttu lækninn vita ef þú tekur metadón.

- **Riociguat** er notað til meðferðar á **háum blóðþrýstingi í æðum** (lungnaslagæðum) sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Læknirinn gæti þurft að minnka riociguat skammtinn, þar sem abacavír getur aukið gildi riociguats í blóði.

Meðganga
Ekki er mælt með notkun Ziagen á meðgöngu. Ziagen og svipuð lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum.
Ef þú hefur tekið Ziagen á meðgöngu gæti læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstagjöf
Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Lítið magn af innihaldsefnum Ziagen getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla
Ekki aka eða stjórna vélum nema þér líði vel.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Ziagen mixtúru

Lyfið inniheldur sætuefnið sorbitól (um það bil 5 g í hverjum 15 ml skammti), sem getur haft væg hægðalosandi áhrif. Ekki taka lyf sem innihalda sorbitól ef þú ert með arfgengt frúktósaóþol. Hitaeiningagildi sorbitóls er 2,6 kcal/g.

Ziagen inniheldur einnig rotvarnarefni *(parahýdroxýbensóöt)* sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ziagen mixtúra, lausn inniheldur 50 mg/ml af própýlenglýkóli. Við inntöku ráðlagðra skammta inniheldur hver 15 ml skammtur u.þ.b. 750 mg af própýlenglýkóli.

- Ef barn er yngra en 5 ára skal ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en það fær lyfið, sérstaklega ef barnið fær önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða etanól.

- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti mega ekki nota lyfið nema að ráðleggingum læknisins. Læknirinn gæti framkvæmt viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

- Þeir sem eru með lifrar- eða nýrnasjúkdóm skulu ekki taka lyfið nema að ráðleggingum læknisins. Læknirinn gæti gert viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Ziagen

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Taka má Ziagen með eða án matar.

Vertu í reglulegu sambandi við lækninn
Ziagen hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.
Vertu í sambandi við lækninn og ekki hætta að taka Ziagen nema að ráði læknisins.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir, unglingar og börn sem vega 25 kg eða meira

Venjulegur skammtur af Ziagen er 600 mg (30 ml) á dag. Hann má taka annaðhvort sem 300 mg (15 ml) tvisvar á dag eða 600 mg (30 ml) einu sinni á dag.

Börn frá 3 mánaða aldri sem eru innan við 25 kg að þyngd

Skammturinn sem gefinn er ræðst af líkamsþyngd barnsins. Ráðlagður skammtur er 8 mg/kg tvisvar á dag eða 16 mg/kg einu sinni á dag, allt að hámarki 600 mg heildardagsskammti.

Hvernig mæla á skammtinn og taka lyfið

Notaðu skammtasprautuna sem fylgir með pakkningunni til að mæla skammtinn til inntöku nákvæmlega. Þegar sprautan er full inniheldur hún 10 ml af lausn.

1. Taktu sprautuna/millistykkið úr plastfilmunni.
2. **Taktu lokið af flöskunni.** Geymdu það á öruggum stað.
3. Taktu millistykkið af sprautunni.
4. Haltu þétt um flöskuna. **Þrýstu plastmillistykkinu ofan í flöskuhálsinn.**
5. **Settu sprautuna** þétt í millistykkið.
6. Snúðu flöskunni á hvolf.
7. **Dragðu sprautustimpilinn út** þar til sprautan inniheldur fyrsta hluta af fullum skammti.
8. Snúðu flöskunni aftur rétt. **Taktu sprautuna** úr millistykkinu.
9. **Settu sprautuna í munninn** með því að setja sprautuendann að kinninni innanverðri. **Þrýstu stimplinum rólega inn**, þannig að þú hafir tíma til að kyngja. **Ekki** sprauta of hratt þannig að vökvinn spýtist aftur í kok, því þér gæti svelgst á.
10. **Hreinsaðu sprautuna vandlega í hvert sinn sem hún hefur verið tæmd.**
11. **Endurtaktu skref 5 til 10** á sama hátt þar til þú hefur tekið allan skammtinn. *Ef skammturinn er 30 ml þarftu til dæmis að taka 3 fullar sprautur af lyfinu.*
12. Eftir að allur skammturinn hefur verið tekinn skaltu þvo sprautuna vandlega með hreinu vatni. Láttu hana þorna alveg áður en þú notar hana aftur.
13. **Settu lokið þétt aftur á flöskuna**, með millistykkið á sínum stað.

Ef tekinn er stærri skammtur af Ziagen en mælt er fyrir um
Ef þú tekur óvart of mikið af Ziagen skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Ziagen
Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu svo meðferðinni áfram eins og áður.
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Mikilvægt er að taka Ziagen reglulega því ef þú tekur það með óreglulegu millibili eru meiri líkur á ofnæmisviðbrögðum.

Ef töku Ziagen hefur verið hætt
Ef þú hefur hætt að taka Ziagen af einhverri ástæðu - sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

Ræddu við lækninn áður en þú byrjar aftur að taka það. Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Ziagen eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Triumeq, Trizivir eða Kivexa)**. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Ziagen aftur, verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálp er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Ziagen eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að ræða um allar breytingar á heilsu þinni við lækninn**.

Sjúklingar sem ekki hafa HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð) sem lýst er í þessum fylgiseðli undir fyrirsögninni „Ofnæmisviðbrögð“.

Mjög mikilvægt er að þú lesir og skiljir upplýsingarnar um þessi alvarlegu viðbrögð.

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.
Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar aftar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“.

Ofnæmisviðbrögð

Ziagen inniheldur **abacavír** (sem er einnig virkt efni í **Kivexa, Triumeq og Trizivir**).
Abacavír getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þessi ofnæmisviðbrögð hafa oftar komið fram hjá einstaklingum sem taka lyf sem innihalda abacavír.

Hverjir fá þessi viðbrögð?
Allir sem taka Ziagen geta þróað með sér ofnæmisviðbrögð vegna abacavírs, sem geta verið lífshættuleg ef haldið er áfram að taka Ziagen.

Líklegra er að þú fáir slík viðbrögð ef þú ert með gen sem kallast **HLA-B*5701** (en þú gætir fengið viðbrögð jafnvel þótt þú hafir ekki þetta gen). Það ætti að vera búið að kanna hvort þú hafir þetta gen áður en þér er ávísað Ziagen. **Ef þú veist að þú hefur þetta gen skaltu segja lækninum frá því áður en þú tekur Ziagen.**

Um það bil 3 til 4 af hverjum 100 sjúklingum sem fengu meðferð með abacavíri í klínískri rannsókn og voru ekki með gen sem kallast HLA-B*5701, fengu ofnæmisviðbrögð.

Hver eru einkennin?
Algengustu einkennin eru:
- **hiti** og **húðútbrot**.

Önnur algeng einkenni eru:
- ógleði, uppköst, niðurgangur, verkur í kvið (maga), mikil þreyta.

Meðal annarra einkenna eru:Verkir í liðum eða vöðvum, þroti í hálsi, mæði, særindi í hálsi, hósti, stöku sinnum höfuðverkur, bólga í auga (tárubólga), sár í munni, lágur blóðþrýstingur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum.

Hvenær koma þessi einkenni fram?
Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Ziagen stendur en þau eru líklegri á fyrstu 6 vikum meðferðar.

Ef þú annast barn sem er í meðferð með Ziagen er mikilvægt að þú skiljir upplýsingarnar varðandi þessi ofnæmisviðbrögð. Ef barnið fær einkennin sem lýst er hér fyrir neðan er grundvallaratriði að þú fylgir gefnum fyrirmælum.

Hafðu strax samband við lækninn:
1 ef þú færð húðútbrot, EÐA
2 fram koma einkenni sem eiga við að minnsta kosti tvo liði hér á eftir:
- hiti
- mæði, særindi í hálsi eða hósti
- ógleði eða uppköst, niðurgangur eða kviðverkir
- mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan.

Læknirinn kann að ráðleggja þér að hætta að taka Ziagen.

Ef þú hefur hætt að taka Ziagen

Ef þú hefur hætt að taka Ziagen vegna ofnæmisviðbragða, **máttu ALDREI AFTUR taka Ziagen eða önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Kivexa)**. Ef þú gerir það getur blóðþrýstingur þinn fallið hættulega mikið innan fárra klukkustunda, sem gæti leitt til dauða.

Ef þú hefur af einhverjum ástæðum hætt að taka Ziagen - sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

Ræddu við lækninn áður en þú byrjar aftur. Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Ziagen eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Kivexa)**. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Stöku sinnum hafa ofnæmisviðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu aftur að taka lyf sem innihélt abacavír, en höfðu aðeins eitt einkennanna á aðvörunarkortinu áður en þeir hættu að taka lyfið.

Örsjaldan hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka lyf sem innihélt abacavír aftur en höfðu engin einkenni ofnæmis áður en þeir hættu að taka það.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Ziagen aftur verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálp er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

Ef þú ert með ofnæmi fyrir Ziagen skaltu skila öllum afgangi af Ziagen mixtúru til öruggrar förgunar. Leitaðu ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Pakkningin með Ziagen inniheldur **aðvörunarkort** til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

Algengar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá allt **að 1 af hverjum 10** einstaklingum:
- ofnæmisviðbrögð
- ógleði
- höfuðverkur
- uppköst
- niðurgangur
- minnkuð matarlyst
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- húðútbrot.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:
- brisbólga.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir
Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:
- húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líta út eins og lítil skotmörk (dökkir blettir í miðju, umluktir ljósara svæði með dökkan hring umhverfis brúnina) *(regnbogaroðasótt)*
- útbreidd útbrot með blöðrum og húðflögnun, einkum í kringum munninn, nefið, augu og kynfæri *(Stevens–Johnson-heilkenni)* og alvarlegra form sem veldur flögnun húðar á yfir 30% af yfirborði líkamans *(eitrunardreplos húðþekju)*.
- mjóklkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði)

Hafðu strax samband við lækninn ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar eða valda vandræðum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð sem innheldur Ziagen getur valdið öðrum kvillum meðan á meðferð við HIV stendur.

Einkenni sýkingar og bólgu

Gamlar sýkingar geta komið fram að nýju

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð getur komið fyrir að gamlar, duldar sýkingar blossa upp og valda bólgueinkennum. Þessi einkenni stafa líklega af því að ónæmiskerfi líkamans styrkist og líkaminn fer að verjast þessum sýkingum. Einkenni eru yfirleitt **hiti**, ásamt einhverjum af eftirfarandi atriðum:
- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ónæmiskerfið styrkist getur það einnig ráðist gegn heilbrigðum líkamsvef (*sjálfsofnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsofnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:
- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi og hreyfiþörf)
- máttleysi sem byrjar að koma fram í höndum og fótum og berst upp eftir búknum.

Ef þú færð einkenni sýkingar á meðan þú tekur Ziagen:
Láttu lækninnn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá lækninum.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:
- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

Meðal einkenna beindreps eru:
- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:
Láttu lækninn vita.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ziagen

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal taka lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Fargið mixtúru tveimur mánuðum eftir að hún hefur verið opnuð.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ziagen inniheldur

Virka efnið í Ziagen mixtúru er 20 mg af abacavíri (sem súlfat) í hverjum ml af lausn.

Önnur innihaldsefni eru sorbitól 70% (E420), natríumsakkarín, natríumsítrat, vatnsfrí sítrónusýra, metýlparahýdroxýbensóat (E218), própýlparahýdroxýbensóat (E216), própýlenglýkól (E1520), maltódextrín, mjólkursýra, glýserýltríasetat, tilbúin jarðarberja- og bananabragðefni, hreinsað vatn, natríumhýdroxíð og/eða saltsýra til að stilla pH.

Lýsing á útliti Ziagen og pakkningastærðir
Ziagen mixtúra er tær eða gulleit að lit sem getur orðið brún með tímanum með jarðarberja/bananabragði. Hún er í öskjum sem innihalda hvíta pólýetýlenflösku, með barnaöryggislæsingu. Flaskan inniheldur 240 ml (20 mg af abacavíri/ml) af mixtúru. Í pakkningunni er 10 ml sprauta til skömmtunar fyrir inntöku og millistykki úr plasti fyrir flöskuna.

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

Framleiðandi:
ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 A.E.B.E.
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
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.