

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ziagen 300 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Ziagen kan tas med eller utan föda.

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

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

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

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

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

Barn (som väger mindre än 25 kg):

Dosering baserad på viktintervall är rekommenderad för Ziagentabletter.

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

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

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

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

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8):

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

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

Därför gäller följande:

- HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart.
- Ziagen ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavirinnehållande behandling (t.ex. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Ziagen efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att Ziagen har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Ziagen **eller något annat läkemedel som innehåller abakavir** (t.ex. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **aldrig återinsättas**.
- Återinsättning av ett abakavirinnehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.
- För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande Ziagen tabletter.
- **Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner mot abakavir**

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

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

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

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero:

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

Vikt och metabola parametrar:

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

Pankreatit:

Pankreatit har rapporterats men orsakssambandet med abakavirbehandlingen är osäkert.

Trippel nukleosid terapi:

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

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

Leversjukdom:

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

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

Patienter med samtidig infektion med kronisk hepatit B eller C:

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

Nedsatt njurfunktion:

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

Immunreaktiveringssyndrom:

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

Osteonekros:

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

Opportunistiska infektioner:

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

Överföring av hiv:

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

Hjärtinfarkt:

Observationsstudier har visat på ett samband mellan hjärtinfarkt och användningen av abakavir. Det var övervägande patienter som tidigare erhållit antiretroviral behandling som studerades. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och kunde inte utesluta en liten riskökning. Sammantaget visar tillgängliga data från observationskohorter och randomiserade studier bristande överensstämmelse, så ett kausalt samband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt kan varken bekräftas eller motbevisas. I dagsläget finns det inte någon vedertagen biologisk mekanism som kan

förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av Ziagen ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Mitokondriell dysfunktion:

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Metabolism och nutrition

Vanlig: anorexia

Mycket sällsynt: laktacidosis

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanlig: illamående, kräkningar, diarré

Sällsynt: pankreatit

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: utslag (utan systemiska symtom)

Mycket sällsynt: erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: feber, letargi, trötthet

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighetsreaktion mot abakavir

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

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

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

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

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

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Förändringar i laboratoriekemiska parametrar

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare, ATC kod: J05A F06.

Verkningsmekanism

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

Resistens

Resistens in vitro: Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats fram *in vitro* och är associerade med specifika genotypförändringar i regionen kodande för omvänt transkriptas (M184V, K65R, L74V, och Y115F). Viral resistens mot abakavir utvecklas relativt långsamt *in vitro* och kräver multipla mutationer för en kliniskt relevant ökning i EC₅₀ av "wild-type" virus.

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

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

1. Combivir är en fast kombination av lamivudin och zidovudin

2. Inkluderar tre fall av icke-virologisk svikt och fyra obekräftade fall av virologisk svikt.

3 Antal individer med ≥ 1 Tymidinanalog-mutationer (TAMs, i e 41, 67, 70, 210, 215, 219).

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Dosering (300 mg) två gånger dagligen:

- *Behandlingsnaiva vuxna*

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

I en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på vuxna patienter jämfördes kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin med kombinationen indinavir, lamivudin och zidovudin. På grund av den höga andelen patienter med förtida behandlingsavbrott (42% av patienterna hade avbrutit den randomiserade behandlingen under de första 48 veckorna) kunde inte någon definitiv slutsats dras beträffande ekvivalens mellan behandlingsalternativen efter 48 veckor. Fastän en likartad antiviral effekt observerades mellan de abakavir- och indinavirinnehållande regimerna vad gäller andel patienter med ej

detekterbar virusnivå (≤ 400 kopior/ml; intention to treat analys (ITT), 47% versus 49%; as treated analys (AT), 86% versus 94% för abakavir- respektive indinavirkombinationen), var resultatet bättre för indinavirkombinationen, särskilt i gruppen patienter med höga initiala virustal ($> 100\ 000$ kopior/ml före behandlingen; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% för abakavir respektive indinavir).

I en dubbelblind, kontrollerad, multicenterstudie (CNA30024) randomiserades 654 hivinfekterade behandlingsnaiva patienter till att få antingen 300 mg abakavir två gånger dagligen eller 300 mg zidovudin två gånger dagligen, i båda fallen i kombination med 150 mg lamivudin två gånger dagligen och 600 mg efavirenz en gång dagligen. Den dubbelblinda behandlingen pågick i minst 48 veckor.

I "intent to treat" (ITT)-populationen uppnådde 70% av patienterna i abakavirgruppen, jämfört med 69% av patienterna i zidovudingruppen, ett virologiskt svar på plasma hiv-1-RNA på ≤ 50 kopior/ml i vecka 48 ("point estimate" för behandlingsskillnaden: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9). I analysen av "as treated" (AT) var skillnaden mellan de båda behandlingsarmarna mer märkbar, 88% av patienterna i abakavirgruppen jämfört med 95% av patienterna i zidovudingruppen ("point estimate" för behandlingsskillnaden: -6,8, 95% CI -11,8, -1,7). Emellertid var båda analyserna överensstämmande när det gäller slutsatsen om "non-inferiority" mellan båda behandlingsarmarna.

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

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

- *Behandlingserfarna vuxna*

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

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

Dosering (600 mg) en gång dagligen

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Dosering en gång dagligen stöds av en 48-veckors dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie (CNA30021) på 770 hivinfekterade terapinaiva vuxna, som huvudsakligen var symtomfria - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stadie A. De randomiserades till att få antingen 600 mg abakavir en gång dagligen eller 300 mg två gånger dagligen, i kombination med efavirenz och lamivudin som gavs en gång dagligen. Liknande klinisk framgång ("point estimate" för behandlingsskillnad -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) sågs i båda behandlingsregimerna. Från dessa resultat kan man dra slutsatsen att vid 95% konfidens är den verkliga skillnaden inte större än 8,4% till fördel för två gånger dagligen doseringen. Denna potentiella skillnad är tillräckligt liten för att kunna dra en generell slutsats av "non-inferiority" för abakavir en gång dagligen över abakavir två gånger dagligen.

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

- *Behandlingserfarna vuxna*

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

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

- *Ytterligare information*

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

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

Pediatrik population

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av hivinfekterade pediatrika patienter. 1206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av hivinfektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades lämpliga 669 patienter till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhöles inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Abakavir absorberas snabbt och väl efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intag är ca 83%. Efter oral administrering är den genomsnittliga tiden (t_{max}) till maximala serumkoncentrationer (C_{max}) av abakavir ca 1,5 timmar för tablettberedningen och ca 1,0 timmar för lösningen.

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

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

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

Distribution

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

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Intracellulär farmakokinetik

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

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Abakavir rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

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

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

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

Studie	Åldersgrupp	Abakavir 16 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Abakavir 8 mg/kg Dosering två gånger dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gångar dagligen GLS mean ratio (90% KI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 12 år (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 till 12 år (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 till 36 månader (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

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

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykollat
Magnesiumstearat
Kiseldioxid kolloidal vattenfri.

Filmdragering:

Triacetin
Hypromellos
Titandioxid
Polysorbat 80
Järnoxid (gul).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62

3705 LZ Zeist
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/112/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 8 juli 1999

Förnyat godkännande: 21 mars 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-12

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