

---

## Ziagen<sup>®</sup> Filmtabletten und Lösung zum Einnehmen

---

### Virostatikum

### Zusammensetzung

#### Wirkstoff

*Filmtabletten:* Abacavirum 300 mg (ut Abacaviri sulfas)

*Lösung zum Einnehmen 240 ml:* Abacavirum 20 mg/ml (ut Abacaviri sulfas)

#### Hilfsstoffe

*Filmtabletten:* Excip. pro compresso obducto

*Lösung zum Einnehmen:* Sorbitolum (0,5 %), Saccharinum, Aromatica, Conserv.: Methylis parahydroxybenzoas (E 218), Propylis parahydroxybenzoas (E 216), Excip. ad solutionem pro 1 ml

### Eigenschaften/Wirkungen

Abacavir ist ein nukleosidanaloger Reverse-Transkriptasehemmer, der intrazellulär zu Carbovir-Triphosphat umgewandelt wird.

Abacavir ist ein selektives antivirales Agens gegen HIV-1 einschliesslich HIV 1-Isolaten, die gegenüber Zidovudin, Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin oder Nevirapin resistent sind. Carbovir-Triphosphat ist die aktive Substanz von Abacavir, es hat eine intrazelluläre t<sub>1/2</sub> von etwa 3 Stunden. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Wirkmechanismus auf die Hemmung der HIV-eigenen reversen Transkriptase zurückzuführen ist. Dabei kommt es zum Kettenabbruch und zur Unterbrechung des viralen Replikationszyklus. Abacavir zeigt in vitro in Kombination mit Nevirapin und Zidovudin synergistische Effekte. In Kombination mit Didanosin, Zalcitabin, Lamivudin und Stavudin haben sich additive Effekte gezeigt.

Abacavir-resistente HIV-1-Isolate wurden in vitro identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die Reverse Transkriptase- (RT-) codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Die virale Resistenz gegen Abacavir entwickelt sich in vitro und in vivo relativ langsam und erfordert eine Vielzahl von Mutationen, um eine 8fache Erhöhung der IC<sub>50</sub> gegenüber dem Wildtyp-Virus zu erreichen, welche einen klinisch relevanten Wert darstellen kann.

Gegenüber Abacavir resistente Isolate können auch eine reduzierte Empfindlichkeit auf Lamivudin, Zalcitabin und/oder Didanosin zeigen, bleiben aber gegenüber Zidovudin und Stavudin empfindlich. Eine Kreuzresistenz zwischen Abacavir und Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptasehemmern (NNRTI) ist unwahrscheinlich. Ein Versagen der Behandlung nach initialer Therapie mit Abacavir, Lamivudin und Zidovudin wird hauptsächlich mit dem Codon M184V in Verbindung gebracht. Es bleiben deshalb viele therapeutische Möglichkeiten für eine Second-line-Behandlung offen.

#### Klinische Erfahrung:

In klinischen Studien war die Behandlung mit Ziagen in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin mit einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Viruslast und einem korrespondierenden Anstieg der CD4-Zellzahl bei Erwachsenen und Kindern verbunden.

Bei antiretroviral naiven erwachsenen Patienten bietet Abacavir in der Kombinationstherapie mit Zidovudin und Stavudin die Möglichkeit einer Erstbehandlung. Zur Kombinationstherapie mit Protease-Inhibitoren und NNRTI sind die Daten noch unvollständig. Bei bereits behandelten Patienten zeigen die begrenzten Daten, dass die zusätzliche Gabe von Ziagen zu anderen nukleosidanalogen Reverse-Transkriptasehemmern einen zusätzlichen Nutzen bei der Reduzierung der Viruslast und Erhöhung der CD4-Zellzahl aufweist.

Der Grad des Nutzens wird von der Art und der Dauer der vorherigen Behandlung abhängen, die möglicherweise eine Kreuzresistenz gegenüber Abacavir verursacht hat.

Abacavir wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber in vitro eine Aktivität im Zelltransformationstest, im Maus-Lymphom-Assay und in vivo im Micronucleus-Test. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Aktivität anderer Nukleosidanaloga überein. Die Ergebnisse zeigen, dass Abacavir sowohl in vitro als auch in vivo in hohen Konzentrationen schwach klastogen wirkt. Präliminäre Daten aus Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Abacavir an Mäusen und Ratten ergaben histopathologische Hinweise auf ein Plattenepithelkarzinom der Präputialdrüsen männlicher Tiere und der Clitorisdrüsen weiblicher Tiere beider Spezies. Beim Menschen gibt es kein echtes Analogon zu diesen Drüsen der Nagetiere.

Diese Befunde wurden an Mäusen mit der höchsten Abacavir-Dosis, 330 mg/kg/Tag, erhoben. Daten zur systemischen Exposition liegen aus dieser Studie noch nicht vor, doch kann man aufgrund einer 6-monatigen Studie schätzen, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) bei Mäusen mit der genannten Dosis ungefähr 7-mal so hoch war wie die tägliche AUC beim Menschen mit einer Dosierung von 600 mg täglich. Bei der Ratte beobachtete man eine ähnliche Wirkung mit 600 mg/kg/Tag. Auch hier sind systemische Expositionsdaten aus der Studie noch nicht erhältlich, doch war die AUC bei Ratten mit einer Dosis von 530 mg/kg/Tag während einer 3-monatigen Studie ungefähr 40-mal so hoch wie die tägliche AUC beim Menschen mit einer Tagesdosis von 600 mg.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch unklar, daher ist ein etwaiges Risiko für den Menschen gegen den erwarteten Nutzen der Behandlung abzuwägen.

## Pharmakokinetik

### Absorption

Nach oraler Verabreichung wird Abacavir schnell und gut absorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oralem Abacavir bei Erwachsenen liegt bei ca. 83 %. Nach nüchternor oraler Verabreichung beträgt die mittlere Dauer bis zur max. Serumkonzentration ( $t_{max}$ ) von Abacavir ungefähr 0,75 Stunden für die Tablette und ungefähr 0,5 Stunden für die Lösung. Es werden keine Unterschiede zwischen der AUC für die Tabletten und derjenigen für die Lösung beobachtet. Bei therapeutischer Dosierung (300 mg, 2-mal täglich) beträgt die Steady State  $C_{max}$  von Abacavir Tabletten ungefähr 3  $\mu\text{g/ml}$  und die AUC über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden ungefähr 6  $\mu\text{g/h/ml}$ . Der  $C_{max}$ -Wert für die Lösung ist geringfügig höher als für die Tabletten.

Nahrungsmittel verzögern die Absorption und erniedrigen  $C_{max}$ , aber beeinflussen die Gesamtplasmakonzentration (AUC) nicht. Daher kann Ziagen unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

### Distribution

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

Studien bei HIV-infizierten Patienten zeigten eine gute Penetration von Abacavir in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), wobei das Verhältnis CSF- zu Plasmakonzentration zwischen 30 und 44 % lag. In einer Phase-I-Studie zur Pharmakokinetik wurde die Penetration von Abacavir in die Cerebrospinalflüssigkeit nach Verabreichung von 2-mal täglich 300 mg Abacavir untersucht. Die mittlere Konzentration an Abacavir, die in der Cerebrospinalflüssigkeit 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht wurde, betrug 0,14  $\mu\text{g/ml}$ . In einer weiteren pharmakokinetischen Studie mit 2-mal täglich 600 mg erhöhte sich die Konzentration von Abacavir in der Cerebrospinalflüssigkeit mit der Zeit von ca. 0,13  $\mu\text{g/ml}$  0,5 - 1 Stunde nach Einnahme auf ungefähr 0,74  $\mu\text{g/ml}$  nach 3-4 Stunden. Auch wenn nach 4 Stunden möglicherweise keine Höchstkonzentrationen erreicht wurden, waren die erreichten Werte doch 9fach höher als die  $IC_{50}$  von Abacavir von 0,08  $\mu\text{g/ml}$  oder 0,26  $\mu\text{M}$ .

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

### **Metabolismus**

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei nur ca. 2 % der verabreichten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Primär erfolgt die Metabolisierung beim Menschen über die Alkoholdehydrogenase und durch Glukuronidierung. Das führt zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glukuronids. Diese stellen ca. 66 % einer Dosis dar und werden im Urin gefunden.

### **Elimination**

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir 2-mal täglich gibt es keine signifikante Arzneistoffakkumulierung. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschliessender Exkretion der Metaboliten vor allem in den Urin. Ca. 83 % einer verabreichten Abacavir-Dosis werden in Form von Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden, der Rest mit den Fäzes.

### **Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Daten über den Einfluss verschiedener Grade von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Abacavir liegen noch nicht vor.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ungefähr 2 % unverändert und 81 % als Metaboliten in den Urin ausgeschieden werden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten (n=6) mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium ist ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Über die Pharmakokinetik der Abacavir-Metaboliten bei Nierenfunktionsstörungen ist noch nichts bekannt, weshalb derzeit keine Dosisempfehlungen gemacht werden können.

#### *Kinder*

Abacavir wird – wenn es an Kinder verabreicht wird – schnell und gut aus der Lösung absorbiert ( $t_{max} = 1$  Stunde;  $C_{max} = 3,4 \mu\text{g/ml}$ ). Die gesamten pharmakokinetischen Parameter bei Kindern sind mit denen bei Erwachsenen vergleichbar, jedoch mit einer geringfügig grösseren Variabilität bei den Plasmakonzentrationen. Die empfohlene Dosierung für Kinder von 3 Monaten bis 12 Jahre beträgt 8 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich. Dies kann zu geringfügig höheren mittleren Plasmakonzentrationen bei Kindern als bei Erwachsenen führen, wobei jedoch meist therapeutische Konzentrationen erreicht werden, die äquivalent zu 300 mg 2-mal täglich bei Erwachsenen sind.

#### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten über 65 Jahre noch nicht untersucht. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte die grössere Häufigkeit von verminderter hepatischer, renaler und kardialer Funktion und begleitende Erkrankungen oder andere medikamentöse Therapien berücksichtigt werden.

## **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

### **Belegte Indikationen**

Ziagen ist in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infiziert sind, angezeigt. Ziagen zeigte seinen therapeutischen Nutzen hauptsächlich in der Kombinationsbehandlung mit Lamivudin und Zidovudin.

Vergleichende Studien über die Kombination von Abacavir mit Protease-Inhibitoren liegen noch nicht vor.

## **Dosierung/Anwendung**

### **Übliche Dosierung**

*Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:*

Die empfohlene Dosis von Ziagen beträgt 300 mg Abacavir (entspricht einer Tablette oder 15 ml Lösung zum Einnehmen) 2-mal täglich.

*Kinder ab 3 Monate bis 12 Jahre:*

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Abacavir/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis zu einer max. Dosis von 600 mg Abacavir täglich.

*Kinder unter 3 Monaten:*

Für die Anwendung von Ziagen in dieser Altersgruppe liegen keine Daten vor.

Ziagen Filmtabletten und Lösung zum Einnehmen werden oral verabreicht.

Die Packung der Lösung zum Einnehmen enthält eine Dosierspritze mit Graduierung.

Nach Öffnen der Flasche soll die Lösung innerhalb von zwei Monaten aufgebraucht werden.

Ziagen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Therapie sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt, eingeleitet werden.

**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Nur ca. 2 % von Abacavir werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden und 81 % der eingenommenen Substanz als Metaboliten. Da nur beschränkte pharmakokinetische Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, kann zurzeit keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

**Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Signifikante Änderungen sind nur bei Patienten mit einer dekompensierten chronischen Lebererkrankung zu erwarten, aber aufgrund fehlender Daten kann zu diesem Zeitpunkt keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

**Anwendungseinschränkungen****Kontraindikationen**

Die Anwendung von Ziagen bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir oder einem anderen Bestandteil der Tabletten oder der Lösung ist kontraindiziert.

**WARNUNG****Hypersensitivität:** (vgl. auch „Unerwünschte Wirkungen“)

In klinischen Studien entwickelten ungefähr 5% der Personen, die Ziagen erhielten, eine Hypersensitivitätsreaktion. Einige dieser Fälle waren lebensbedrohend und endeten trotz der Beachtung der Vorsichtsmaßnahmen tödlich.

**Beschreibung**

Die Hypersensitivitätsreaktion ist durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Mehrzahl der Patienten hat Fieber und/oder Hautausschlag als Teil des Syndroms.

Weitere Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion sind respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Halsschmerzen oder Husten sowie gastrointestinale Symptome wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe oder abdominale Schmerzen. Diese Anzeichen können zur Diagnose einer respiratorischen Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis anstatt einer Hypersensitivitätsreaktion führen. Weitere häufig beobachtete Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion sind Lethargie, allgemeines Krankheitsgefühl und Muskelsymptome (Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie). **Die Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion können jederzeit während der Behandlung mit Ziagen auftreten**, sie zeigen sich jedoch meist während der ersten 6 Wochen der Therapie. Die Symptome verschlimmern sich mit zunehmender Therapiedauer und können lebensbedrohend werden. Diese Symptome klingen normalerweise nach Absetzen von Ziagen ab.

**Behandlung**

**Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, insbesondere während den ersten zwei Monaten der Behandlung mit Ziagen, mit Konsultationen alle 2 Wochen. Wird eine Hypersensitivitätsreaktion diagnostiziert, MUSS Ziagen sofort abgesetzt werden. Patienten, bei welchen die Therapie mit Ziagen wegen einer Hypersensitivitätsreaktion abgebrochen werden musste, dürfen NIE WIEDER Ziagen oder irgend ein anderes Abacavir-enthaltendes Medikament einnehmen, da dies inner-**

**halb von Stunden zum Wiederauftreten noch schwerwiegenderer Symptome einschliesslich lebensbedrohendem Blutdruckabfall und Tod führen kann.**

Um eine Verzögerung der Diagnose zu vermeiden und das Risiko einer lebensbedrohenden Hypersensitivitätsreaktion zu minimieren, sollte Ziagen für immer abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, selbst dann, wenn andere Diagnosen (wie respiratorische Erkrankungen, grippeartige Erkrankungen, Gastroenteritis oder Reaktionen auf andere Medikamente) möglich sind. Ziagen sollte selbst dann nicht wieder angewendet werden, wenn die Hypersensitivitätssymptome nach Einnahme anderer Medikamente wieder auftreten.

Spezielle Vorsicht ist bei denjenigen Patienten geboten, die gleichzeitig die Behandlung mit Ziagen und anderen Präparaten, die Hautreaktionen hervorrufen können (z.B. nicht nukleoside RT-Hemmer), beginnen. In solchen Fällen kann es schwierig sein zu unterscheiden, ob der Hautausschlag durch diese Präparate hervorgerufen wurde oder Symptom einer Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion ist.

Eine Warnhinweiskarte mit Informationen für den Patienten zu dieser Hypersensitivitätsreaktion ist in jeder Packung Ziagen enthalten.

**Verhalten bei Therapieunterbruch**

Wurde die Behandlung mit Ziagen unterbrochen und wird eine Wiederaufnahme der Therapie in Erwägung gezogen, sollten die Gründe für den Therapieabbruch evaluiert werden, um sicherzustellen, dass der Patient keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion hatte. **Kann eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden, sollte Ziagen nicht wieder verabreicht werden.**

Es gibt vereinzelte Berichte über Hypersensitivitätsreaktionen mit schnellem Eintritt, einschliesslich lebensbedrohenden Reaktionen, nach Wiederaufnahme der Ziagen-Behandlung, bei welchen dem Therapieabbruch nur ein einziges Schlüsselsymptom (z.B. Erythem, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome, Lethargie oder allgemeines Krankheitsgefühl) voranging. Wenn sich bei Patienten, die die Einnahme von Ziagen unterbrochen haben, eine unklare Diagnose der Hypersensitivität (ein einzelnes Symptom) ergibt, sollte der Arzt:

- Die Wahrscheinlichkeit beurteilen, dass dem Therapieunterbruch eine Überempfindlichkeit voranging
- Das Nutzen/Risiko-Verhältnis eines erneuten Einsatzes von Ziagen bestimmen
- Das geeignete medizinische Umfeld wählen, in dem Ziagen erneut eingesetzt werden soll, sofern eine derartige Entscheidung getroffen wurde.

Äusserst selten wurde nach Wiederaufnahme der Ziagen-Behandlung über eine Hypersensitivitätsreaktion bei Patienten berichtet, bei denen vorher keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion erkennbar waren. Wird die Entscheidung getroffen, Ziagen erneut einzusetzen, darf dies nur geschehen, wenn medizinische Hilfe für den Patienten rasch verfügbar ist.

**Wichtige Informationen für den Patienten**

***Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass die Patienten vollumfänglich über die nachfolgenden Informationen bezüglich Hypersensitivitätsreaktionen informiert sind:***

- Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir möglich ist und zu lebensbedrohenden Reaktionen und Tod führen kann.
- Patienten, die Zeichen oder Symptome entwickeln, die möglicherweise mit einer Überempfindlichkeitsreaktion in Verbindung stehen, **MÜSSEN UNVERZÜGLICH IHREN ARZT KONTAKTIEREN.**
- Um zu vermeiden, dass die Patienten, bei denen eine Hypersensitivitätsreaktion aufgetreten ist, jemals wieder Ziagen einnehmen, sollten diese ersucht werden, die restlichen Ziagen Filmtabletten bzw. die restliche Lösung zum Einnehmen in die Apotheke zurückzubringen.
- Patienten, die aus irgendeinem Grund Ziagen abgesetzt haben, insbesondere jedoch wegen möglicher unerwünschter Wirkungen, müssen angewiesen werden, vor einer erneuten Einnahme ihren Arzt zu konsultieren.
- Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, Ziagen regelmässig einzunehmen.

- Jeder Patient sollte daran erinnert werden, die Packungsbeilage von Ziagen zu lesen und die Warnhinweiskarte aus der Packung zu entnehmen und immer auf sich zu tragen.

### **Vorsichtsmassnahmen**

*Überempfindlichkeit:* (vgl. „Warnung“)

Niereninsuffizienz/Leberinsuffizienz:

Aufgrund von fehlenden Untersuchungen kann keine spezifische Dosierungsempfehlung abgegeben werden. Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden.

Über das Auftreten einer Laktatazidose (bei fehlender Hypoxämie), die in der Regel mit schwerer Hepatomegalie und Steatose assoziiert war, wurde unter Nukleosidanalogabehandlung berichtet. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn sich schnell erhöhende Aminotransferasespiegel, eine progressive Hepatomegalie oder metabolische Laktatazidose unbekannter Herkunft entwickeln. Nukleosidanaloga sollten mit Vorsicht bei Patienten (vor allem bei adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung angewendet werden. Diese Patienten sollten regelmässig kontrolliert werden.

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

Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie einschliesslich der Behandlung mit Ziagen das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut nicht herabsetzt. Angemessene Vorsichtsmassnahmen sollten daher weiterhin angewandt werden.

Die *Lösung zum Einnehmen* enthält Sorbitol. Diese Substanz kann Abdominalschmerzen und Durchfall verursachen. Sorbitol wird zu Fruktose metabolisiert. Daher ist Ziagen Lösung zum Einnehmen für Patienten mit einer angeborenen Fruktoseintoleranz nicht geeignet.

### **Schwangerschaft / Stillzeit**

*Schwangerschaftskategorie C:*

Tierstudien haben unerwünschte Effekte auf den Fötus gezeigt und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Unter diesen Umständen soll das Medikament nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt.

Die sichere Anwendung von Ziagen während der Schwangerschaft wurde bisher nicht belegt. Bei Tieren passierten Abacavir und/oder seine Metaboliten die Plazenta. Ein toxischer Einfluss auf den sich entwickelnden Embryo und Foetus trat nur bei Ratten bei maternal toxischen Dosen von 500 mg/kg/Tag und höher auf. Diese Dosierung entspricht in etwa der 32- bis 35fachen therapeutischen Dosis beim Menschen basierend auf der AUC. Die Beobachtungen beinhalten foetale Ödeme, Veränderungen und Missbildungen, Resorptionen, verringertes Körpergewicht der Foeten und Anstieg der Totgeburten. Die Dosis, die keinen Effekt auf die prä- oder postnatale Entwicklung zeigte, betrug 160 mg/kg/Tag. Diese Dosis entspricht der 10fachen Exposition beim Menschen. Beim Kaninchen wurden ähnliche Befunde nicht beobachtet. Eine Studie zur Fertilität bei Ratten hat gezeigt, dass Dosen bis zu 500 mg/kg Abacavir keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität hatten.

Reproduktionsstudien an Tieren sind nicht immer auf den Menschen übertragbar, daher sollte die Verabreichung von Ziagen während der Schwangerschaft nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen für die Mutter ein mögliches Risiko für den Foetus überwiegt.

Abacavir und seine Abbauprodukte gehen in die Milch von Ratten über. Es wird erwartet, dass Abacavir auch in die menschliche Muttermilch übergeht, auch wenn dies noch nicht bestätigt wurde. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir vor, wenn Abacavir an Kinder unter 3 Monate verabreicht wird.

Einige Gesundheitsexperten empfehlen, dass HIV-infizierte Frauen unter gar keinen Umständen ihre Kinder stillen sollten, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden. Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die mit Ziagen behandelt werden, ihre Kinder nicht stillen.

## **Unerwünschte Wirkungen**

### **Hypersensitivität** (vgl. „Warnung“)

In klinischen Studien entwickelten ungefähr 5% der mit Ziagen behandelten Personen eine Hypersensitivitätsreaktion. Einige dieser Fälle waren lebensbedrohend und endeten trotz der Beachtung der Vorsichtsmassnahmen tödlich. Diese Reaktion ist durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf eine Multiorgan- oder Multisystembeteiligung hindeuten.

Nahezu alle Patienten, die eine Hypersensitivitätsreaktion entwickeln, haben Fieber und/oder Hautausschlag (meist makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms, es wurde allerdings auch über Reaktionen ohne Hautausschlag und Fieber berichtet.

Die Symptome können jederzeit im Verlauf der Ziagen-Behandlung auftreten, meistens jedoch innerhalb der ersten sechs Wochen nach Behandlungsbeginn (durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten (Median): 11 Tage).

Die Zeichen und Symptome dieser Hypersensitivitätsreaktion sind unten aufgelistet. Solche, die **10% oder mehr der Patienten** mit Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, stehen in Fettdruck.

*Haut:* **Hautausschlag** (meist makulopapulös oder urtikariell)

*Gastrointestinaltrakt:* **Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Abdominalschmerzen**, Ulzera in der Mundhöhle

*Respirationstrakt:* Dyspnoe, Halsschmerzen, Husten

*Neurologie/Psychiatrie:* **Kopfschmerzen**, Parästhesien

*Hämatologie:* Lymphopenie

*Leber/Pankreas:* **Erhöhte Leberfunktionswerte**, Leberversagen

*Skelettmuskulatur:* **Myalgie**, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatininphosphokinase

*Urologie:* erhöhtes Kreatinin, Nierenversagen

*Übrige:* **Fieber, Müdigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl**, Oedeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie

Bei einigen Patienten mit Überempfindlichkeit wurde anfangs eine respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis), eine grippeartige Erkrankung, eine Gastroenteritis oder eine Reaktion auf andere Medikamente vermutet. Diese Verzögerung der Diagnose einer Hypersensitivität führte dazu, dass Ziagen weiter eingenommen oder erneut verabreicht wurde, was zu noch schwereren Überempfindlichkeitsreaktionen oder Tod führte. Daher sollte bei Patienten, die Symptome dieser Erkrankungen zeigen, die Diagnose einer Hypersensitivitätsreaktion sorgfältig erwogen werden. Kann eine Hypersensitivitätsreaktion nicht ausgeschlossen werden, sollte Ziagen nicht erneut angewendet werden.

Die mit der Hypersensitivitätsreaktion zusammenhängenden Symptome verschlimmern sich mit Fortsetzung der Therapie und klingen meist ab, wenn Ziagen abgesetzt wird. Risikofaktoren, welche eine Vorhersage über das Auftreten oder die Schwere der Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir erlauben, sind nicht bekannt.

Es ist wahrscheinlich, dass eine intermittierende Therapie mit Abacavir das Risiko einer Sensibilisierung und dadurch das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion erhöht. Die Patienten sollten deshalb über die Notwendigkeit aufgeklärt werden, Ziagen regelmässig einzunehmen. Die Wiederaufnahme der Ziagen-Therapie nach einer Hypersensitivitätsreaktion führt zur prompten Wiederkehr der Symptome innerhalb von Stunden. **Dieses Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion kann schwerer sein als die ursprüngliche Manifestation und kann eine lebensbedrohende Hypotonie und Tod einschliessen. Patienten, die eine derartige Hypersensitivitätsreaktion entwickeln, müssen Ziagen absetzen und dürfen dieses nie wieder einnehmen.**

Es gibt vereinzelte Berichte über Hypersensitivitätsreaktionen mit schnellem Wirkungseintritt, einschliesslich lebensbedrohende Reaktionen nach Wiederbeginn mit einer Ziagen-Behandlung, bei welchen dem Therapieabbruch nur ein einziges Schlüsselsymptom

(z.B. Erythem, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome, Lethargie oder allgemeines Krankheitsgefühl) voranging.

Äusserst selten wurde nach Wiederaufnahme der Ziagen-Behandlung über eine Hypersensitivitätsreaktion bei Patienten berichtet, bei denen vorher keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion erkennbar waren.

Wird die Entscheidung getroffen, Ziagen erneut einzusetzen, darf dies nur in einem geeigneten medizinischen Umfeld geschehen.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Abacavir beobachtet:

	<b>Abacavir-beinhaltende Therapie (ABC/3TC/ZDV)</b>	<b>Kontrollgruppen (3TC/ZDV)</b>
Übelkeit	29 %	22 %
Kopfschmerzen	21 %	18 %
Übelkeit + Erbrechen	24 %	14 %
Unwohlsein + Müdigkeit	19 %	12 %
Durchfall	17 %	16 %
Husten	14 %	9 %
HNO-Infektionen	10 %	12 %
Fieber	12 %	9 %
Anorexia	10 %	6 %
Hautausschläge (ohne systemische Symptome)	8 %	8 %

#### **Kinder:**

	<b>Abacavir-beinhaltende Therapie (ABC/3TC/ZDV)</b>	<b>Kontrollgruppen (3TC/ZDV)</b>
Übelkeit und Erbrechen	38 %	18 %
HNO-Infektionen	19 %	17 %
Husten	24 %	12 %
Störung der Temperaturregulation	19 %	12 %
Durchfall	16 %	15 %
Kopfschmerzen	16 %	12 %
Nasale Symptomatik	11 %	8 %
Hautrötungen	11 %	8 %
Virale HNO-Infektionen	9 %	5 %
Bauchschmerzen	5 %	7 %
Pilzinfektionen	6 %	6 %
Anorexia	9 %	2 %
Magenschmerzen	4 %	7 %
Hauterkrankungen (ohne systemische Symptome)	2 %	9 %

Über Pankreatitis wurde berichtet, ein Kausalzusammenhang mit Ziagen ist jedoch ungewiss.

Die unerwünschten Wirkungen, über die während der Behandlung einer HIV-Erkrankung mit Ziagen berichtet wurden, waren bei Erwachsenen und Kindern ähnlich. Bei vielen dieser Ereignisse ist nicht geklärt, ob sie im Zusammenhang mit der Einnahme von Ziagen oder einem anderen zur HIV-Behandlung angewendeten Arzneimittel stehen oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Im Allgemeinen waren diese Nebenwirkungen vorübergehend und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren schwach bis mässig ausgeprägt.

In Phase II und kontrollierter Phase-III-Studien wurden bisweilen veränderte Laborwerte (Grad 3 / 4) in Bezug auf Blutbild bzw. klinischer Chemie beobachtet. Was die Werte für Hämoglobin, Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl oder das Total der weissen Blutzellen betrifft, so wurden jedoch keine Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt. Nach der Markteinführung wurde ein Fall einer Agranulozytose bekannt.

## Interaktionen

Basierend auf den Ergebnissen von In-vitro-Versuchen und der bekannten Metabolisierung von Abacavir ist die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen, an denen Abacavir beteiligt ist, gering. Abacavir zeigt kein Potential, die Metabolisierung über das Enzym Cytochrom P450 3A4 zu hemmen. Es hat in vitro auch keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln (wie Testosteron oder Tolbutamid), die über die Enzyme CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2D6 metabolisiert werden, gezeigt. Die Induzierung von hepatischen Metabolisierungen wurde in klinischen Studien nicht beobachtet. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit antiretroviralen Protease-Hemmern oder anderen Arzneimitteln, die über das P450-Enzymsystem abgebaut werden, gering. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Abacavir, Zidovudin und Lamivudin gibt. Interaktionen mit Protease-Inhibitoren und NNRTIs wurden noch nicht untersucht.

*Alkohol (Ethanol):* Der Abacavir-Metabolismus wird durch Ethanol verändert, was zu einem Anstieg des AUC-Wertes von Abacavir um etwa 41 % führt wie in einer Studie, in der 600 mg Abacavir und 0,7 g/kg Alkohol gegeben wurde, gezeigt werden konnte. In Anbetracht des Sicherheitsprofils von Abacavir werden diese Befunde jedoch als klinisch nicht signifikant angesehen. Abacavir hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Ethanol.

*Methadon:* In einer pharmakokinetischen Studie, in der 600 mg Abacavir zweimal täglich zusammen mit Methadon verabreicht wurde, wurde eine Reduktion der  $C_{max}$  von Abacavir um 35 % und eine Verzögerung der  $t_{max}$  um 1 Stunde beobachtet. Die AUC blieb unverändert. Diese Änderung der pharmakokinetischen Parameter werden nicht als klinisch signifikant betrachtet. In dieser Studie erhöhte Abacavir die mittlere systemische Clearance von Methadon um 22 %. Diese Änderung wird bei den meisten Patienten nicht als klinisch signifikant beurteilt, gelegentlich kann jedoch eine Neueinstellung nötig sein.

*Retinoide:* Retinoide wie Isotretinoin werden durch die Alkoholdehydrogenase eliminiert. Interaktionen mit Abacavir sind möglich, aber noch nicht untersucht worden.

## Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen bis zu 1200 mg und Tagesdosen bis zu 1800 mg Abacavir an Patienten verabreicht. Es wurde über keine unerwarteten Wirkungen berichtet. Die Effekte höherer Dosen sind nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe "Unerwünschte Wirkungen") zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie zu verabreichen. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

## Sonstige Hinweise

### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Studien, welche zeigen, ob Ziagen die Fähigkeit ein Motorfahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst. Deshalb ist Vorsicht geboten.

Es sind keine Beeinflussungen diagnostischer Methoden bekannt.

### Haltbarkeit

Tabletten und Lösung zum Einnehmen nicht über 30°C lagern.

Lösung zum Einnehmen: Die Packung der Lösung zum Einnehmen enthält eine Dosierspritze mit Graduierung. Nach Öffnen der Flasche soll die Lösung innerhalb von zwei Monaten aufgebraucht werden.

### **Packungen**

Filmtabletten zu 300 mg: 60

Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml): 240 ml (inkl. Dosierspritze) (A)

### **Vertriebsfirma**

Glaxo Wellcome AG, Schönbühl

Stand der Information: September 2000