SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kivexa 600 mg/300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg abacavir (als sulfaat) en 300 mg lamivudine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 600 mg/300 mg tablet bevat 1,7 mg zonnegeel FCF (E110) en 2,31 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Oranje, filmomhulde, gemodificeerde capsulevormige tabletten, aan één zijde voorzien van de inscriptie GS FC2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kivexa is geïndiceerd bij antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv-)infectie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ten minste 25 kg wegen (zie de rubrieken 4.4 en 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen die ten minste 25 kg wegen
De aanbevolen dosering Kivexa is eenmaal daags één tablet.

Kinderen die minder dan 25 kg wegen
Kivexa mag niet worden toegediend aan kinderen die minder wegen dan 25 kg omdat het een tablet is in een vaste dosiscombinatie die niet verlaagd kan worden.

Kivexa is een tablet in een vaste dosiscombinatie en mag niet worden voorgeschreven aan patiënten bij wie aanpassingen van de dosering nodig zijn. Afzonderlijke preparaten van abacavir of lamivudine zijn verkrijgbaar in gevallen waarin staken van de behandeling of aanpassing van de dosering van één van de actieve bestanddelen geïndiceerd is. In deze gevallen wordt de arts verwezen naar de afzonderlijke productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Speciale populaties

Ouderen
Er zijn momenteel geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten ouder dan 65 jaar. Voor deze leeftijdsgroep wordt speciale aandacht aanbevolen vanwege leeftijdsgebonden veranderingen zoals een afname van de nierfunctie en verandering van hematologische parameters.

Verminderde nierfunctie
Kivexa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. De blootstelling aan lamivudine is echter aanzienlijk verhoogd bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie
Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de lever.
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie en daarom wordt het gebruik van Kivexa niet aanbevolen, tenzij dit noodzakelijk wordt geacht. Bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6) is nauwgezette controle vereist, inclusief controle van de abacavir plasmaconcentratie, indien mogelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische populatie
De veiligheid en werkzaamheid van Kivexa bij kinderen die minder wegen dan 25 kg is niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2 maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Kivexa kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bijzondere waarschuwingen en voorzorgen die relevant zijn voor abacavir en lamivudine worden in deze rubriek weergegeven. Er zijn geen aanvullende voorzorgen en waarschuwingen met betrekking tot Kivexa.

Overgevoeligheidsreacties (zie ook rubriek 4.8)

Abacavir wordt in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties (HSR, hypersensitivity reactions) (zie rubriek 4.8) die worden gekenmerkt door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld. Het risico op een overgevoeligheidsreactie met abacavir is aanzienlijk groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B*5701-allel. Bij patiënten die geen drager zijn van dit allel zijn deze overgevoeligheidsreacties echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

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

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

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

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

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

Gewicht en metabole parameters

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

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld, maar het bestaan van een oorzakelijk verband met lamivudine en abacavir is onzeker.

Risico op virologisch falen

- Triple nucleoside therapie: er zijn meldingen gedaan van een hoge mate van virologisch falen en van het optreden van resistentie in een vroeg stadium wanneer abacavir en lamivudine werden gecombineerd met tenofovir disoproxil fumaraat in een eenmaal daags doseerschema.

- Het risico op virologisch falen met Kivexa kan hoger zijn dan bij andere therapeutische opties (zie rubriek 5.1).

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Kivexa zijn niet vastgesteld bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen. Kivexa wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande gestoorde leverfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Als er bewijs bestaat dat de leveraandoening bij dergelijke patiënten verslechtert, moet onderbreking of staking van de behandeling worden overwogen.

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

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. Zie in het geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C de desbetreffende productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Indien lamivudine gelijktijdig gebruikt wordt voor de behandeling van hiv en het hepatitis B-virus (HBV), staat aanvullende informatie met betrekking tot het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B-infectie in de SmPC (Summary of Product Characteristics) van producten die lamivudine bevatten en die geïndiceerd zijn voor de behandeling van HBV.

Indien het gebruik van Kivexa wordt gestaakt bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met HBV, wordt periodieke controle van zowel de leverfunctie als markers van HBV-replicatie aanbevolen, omdat stoppen met lamivudine kan leiden tot een acute exacerbatie van hepatitis (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor producten die lamivudine bevatten en die geïndiceerd zijn voor de behandeling van HBV).

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

Osteonecrose

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

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erop worden gewezen dat Kivexa of enig ander antiretroviraal middel hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwkeurige klinische observatie blijven door artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Cardiovasculair voorval

Alhoewel de beschikbare gegevens uit klinische en observationele studies met abacavir inconsistente resultaten lieten zien, wijzen verschillende studies op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen (in het bijzonder myocardinfarct) bij patiënten die worden behandeld met abacavir. Daarom moet bij het voorschrijven van Kivexa actie worden ondernomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) te minimaliseren.

Ook moeten alternatieve behandelstrategieën, anders dan geneesmiddelen die abacavir bevatten, overwogen worden bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

Toediening aan mensen met een matig verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Kivexa krijgen, kan sprake zijn van een blootstelling aan lamivudine (AUC) die 1,6 tot 3,3 keer hoger is dan die van patiënten met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min. Er zijn geen veiligheidsgegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin Kivexa werd vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die lamivudine in een aangepaste dosis kregen. In de oorspronkelijke registratie-onderzoeken naar lamivudine in combinatie met zidovudine gingen hogere blootstellingen aan lamivudine gepaard met meer meldingen van hematologische toxiciteiten (neutropenie en anemie), hoewel van stopzetting vanwege zowel neutropenie als anemie sprake was bij < 1% van de proefpersonen. Andere bijwerkingen in verband met lamivudine (zoals maag-darmstelsel- en leveraandoeningen) kunnen optreden.

Patiënten met een aanhoudende creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Kivexa krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen in verband met lamivudine, en dan met name op hematologische toxiciteiten. Als nieuwe of erger wordende neutropenie of anemie zich ontwikkelt,

wordt een dosisaanpassing van lamivudine, volgens de voorschrijfinformatie van lamivudine, geïndiceerd, wat niet kan worden bereikt met Kivexa. Kivexa dient te worden stopgezet en de afzonderlijke bestanddelen dienen te worden gebruikt om de behandeling samen te stellen.

Geneesmiddeleninteracties

Kivexa moet niet worden ingenomen met enig ander geneesmiddel dat lamivudine bevat of met geneesmiddelen die emtricitabine bevatten.

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Kivexa bevat de azo-kleurstof zonnegeel, die allergische reacties kan geven.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kivexa bevat abacavir en lamivudine, daarom zijn de interacties die voor beiden gevonden zijn relevant voor Kivexa. Klinische studies hebben aangetoond dat er geen klinisch significante interacties zijn tussen abacavir en lamivudine.

Abacavir wordt gemetaboliseerd door UDP-glucuronyltransferase (UGT)-enzymen en door alcoholdehydrogenase; gelijktijdige toediening van induceerders of remmers van UGT-enzymen of van middelen die geëlimineerd worden door alcoholdehydrogenase, zouden de blootstelling aan abacavir kunnen veranderen. Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door het organische kation transportsysteem (OKT); gelijktijdige toediening van lamivudine met OKT-remmers kan de blootstelling aan lamivudine doen toenemen.

Abacavir en lamivudine worden niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen (zoals CYP 3A4, CYP 2C9 of CYP 2D6) en induceren dit enzymsysteem evenmin. Lamivudine remt cytochroom P450 enzymen niet. Abacavir laat beperkte mogelijkheid tot remming van het metabolisme via het CYP3A4-enzym zien en blijkt *in vitro* CYP2C9- of CYP2D6-enzymen niet te remmen. *In vitro* studies hebben aangetoond dat abacavir mogelijk cytochroom P450 1A1 (CYP1A1) kan remmen. Daarom is er een geringe kans op interacties met antiretrovirale proteaseremmers, niet-nucleosiden en andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de belangrijke P450 enzymen.

Kivexa mag niet worden ingenomen met enig ander geneesmiddel dat lamivudine bevat (zie rubriek 4.4).

De in onderstaande tabel genoemde interacties moeten niet als een volledige opsomming worden beschouwd maar zijn wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie** **Geometrisch gemiddelde verandering (%)** **(mogelijk mechanisme)**	**Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening**
ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN		
didanosine/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
didanosine/lamivudine	interactie niet onderzocht	
zidovudine/abacavir	interactie niet onderzocht	
zidovudine/lamivudine zidovudine 300 mg eenmalige dosis lamivudine 150 mg eenmalige dosis	lamivudine: AUC ↔ zidovudine: AUC ↔	
emtricitabine/lamivudine		vanwege de gelijksoortigheid mag Kivexa niet gelijktijdig worden toegediend met andere cytidine-analoga, zoals emtricitabine

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)	Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening
GENEESMIDDELEN TEGEN INFECTIES		
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosis Kivexa noodzakelijk Wanneer gelijktijdige toediening met co-trimoxazol geïndiceerd is, moeten de patiënten klinisch gecontroleerd worden. Hoge doses trimethoprim/ sulfamethoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PCP) en toxoplasmose zijn niet onderzocht en moeten vermeden worden
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg eenmalige dosis)	lamivudine: AUC □ 40% trimethoprim: AUC ↔ sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van het organische kation transportsysteem)	
GENEESMIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIËN		
rifampicine/abacavir	interactie niet onderzocht mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen
rifampicine/lamivudine	interactie niet onderzocht	
ANTICONVULSIVA		
fenobarbital/abacavir	interactie niet onderzocht mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen
fenobarbital/lamivudine	interactie niet onderzocht	

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)	Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening
fenytoïne/abacavir	interactie niet onderzocht mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen controleer fenytoïneconcentraties
fenytoïne/lamivudine	interactie niet onderzocht	
ANTIHISTAMINICA (HISTAMINE H2-RECEPTORANTAGONISTEN)		
ranitidine/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
ranitidine/lamivudine	interactie niet onderzocht klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Ranitidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden door het renale organische kation transportsysteem	
cimetidine/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
cimetidine/lamivudine	interactie niet onderzocht klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Cimetidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden door het renale organische kation transportsysteem	
CYTOTOXISCHE MIDDELEN		
Cladribine/Lamivudine	Interactie niet onderzocht *In vitro* remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine.	Het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)	Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening
OPIOÏDEN		
methadon/abacavir (40 tot 90 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen/600 mg eenmalige dosis, daarna 600 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen)	abacavir: AUC↔ C_{max} ↓ 35% methadon: CL/F ↑22%	geen aanpassing van de dosis Kivexa noodzakelijk aanpassing van de dosis methadon bij de meeste patiënten onwaarschijnlijk; incidenteel kan een hertitratie van methadon nodig zijn
methadon/lamivudine	interactie niet onderzocht	
RETINOÏDEN		
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/abacavir	interactie niet onderzocht mogelijkheid op interactie gezien de gemeenschappelijke eliminatieroute via alcoholdehydrogenase	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/lamivudine geen geneesmiddelinteractiestudies	interactie niet onderzocht	
DIVERSEN		
ethanol/abacavir (0.7 g/kg eenmalige dosis/600 mg eenmalige dosis)	abacavir: AUC ↑ 41% ethanol: AUC ↔ (remming van alcoholdehydrogenase)	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
ethanol/lamivudine	interactie niet onderzocht	
sorbitol-oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing van 300 mg lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%	Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Kivexa met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
riociguat/abacavir	riociguat ↑ In vitro remt abacavir CYP1A1. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van riociguat (0,5 mg) aan hiv-patiënten, die een combinatie ontvingen van abacavir/dolutegravir/lamivudine (600 mg/50 mg /300 mg eenmaal per dag), leidde tot een ongeveer driemaal hogere riociguat AUC (0-∞) vergeleken met eerdere riociguat AUC (0-∞) gemeten bij gezonde proefpersonen.	De riociguatdosis moet mogelijk worden verlaagd. Raadpleeg de riociguatproductinformatie voor de doseringsaanbevelingen.

Afkortingen: ↑ = toename; ↓ = afname; ↔ = geen significante verandering; AUC = oppervlak onder de curve waarin de concentratie tegen de tijd wordt uitgezet; C_{max} = maximum waargenomen concentratie; CL/F = schijnbare orale uitscheiding

Pediatrische populatie

Er zijn alleen bij volwassenen interactiestudies uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt in zijn algemeenheid dat er rekening moet worden gehouden met zowel dierexperimentele gegevens als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek met abacavir is toxiciteit voor de ontwikkelende embryo en foetus gebleken bij de rat, maar niet bij konijnen. Dieronderzoek met lamivudine liet een toename in vroege embryonale sterfte zien bij konijnen maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). De actieve stoffen van Kivexa kunnen de cellulaire DNA-replicatie remmen; van abacavir is aangetoond dat het carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Bij de mens is overdracht van abacavir en lamivudine via de placenta aangetoond.

Bij zwangere vrouwen die zijn behandeld met abacavir wijzen meer dan 800 uitkomsten na blootstelling in het eerste trimester en meer dan 1.000 uitkomsten na blootstelling in het tweede en derde trimester niet op misvormingen of op een foetaal/neonataal effect. Bij zwangere vrouwen die zijn behandeld met lamivudine wijzen meer dan 1.000 uitkomsten na blootstelling in het eerste trimester en meer dan 1.000 uitkomsten na blootstelling in het tweede en derde trimester niet op misvormingen of op een foetaal/neonataal effect. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Kivexa tijdens de zwangerschap, maar gebaseerd op deze gegevens is het risico op misvormingen bij de mens onwaarschijnlijk.

Bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis, met een lamivudinebevattend geneesmiddel zoals Kivexa worden behandeld en vervolgens zwanger worden, moet aandacht worden geschonken aan de mogelijkheid dat de hepatitis terugkeert bij het stoppen van de lamivudine.

Mitochondriale disfunctie
Van nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Abacavir en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van abacavir en lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is aangetoond dat noch abacavir noch lamivudine enig effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het overwegen van de rijvaardigheid van de patiënt en zijn vermogen om machines te bedienen moet rekening worden gehouden met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Kivexa.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die gemeld zijn voor Kivexa waren consistent met de bekende veiligheidsprofielen van abacavir en lamivudine indien gegeven als afzonderlijke geneesmiddelen. Van veel van deze bijwerkingen is onduidelijk of zij gerelateerd zijn aan het actieve bestanddeel, te maken hebben met de vele andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van hiv-infectie of een resultaat zijn van het onderliggende ziekteproces.

Veel van de in de onderstaande tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (misselijkheid, braken, diarree, koorts, lethargie, huiduitslag) bij patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir. Daarom moeten patiënten met één van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4). Zeer zelden zijn gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse gemeld, waarbij overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten definitief worden gestaakt.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen waarvan in ieder geval wordt gedacht dat zij mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van abacavir of lamivudine zijn weergegeven per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000).

Lichaamssysteem	Abacavir	Lamivudine
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		*Soms:* neutropenie en anemie (beide soms ernstig), trombocytopenie *Zeer zelden:* zuivere aplasie van de rode bloedcellen
Immuunsysteemaandoeningen	*Vaak*: overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	*Vaak:* anorexia *Zeer zelden*: lactaatacidose	*Zeer zelden*: lactaatacidose
Zenuwstelselaandoeningen	*Vaak*: hoofdpijn	*Vaak:* hoofdpijn, slapeloosheid *Zeer zelden:* gevallen van perifere neuropathie (of paresthesie) zijn gemeld
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		*Vaak:* hoesten, neussymptomen
Maagdarmstelselaandoeningen	*Vaak*: misselijkheid, braken, diarree *Zelden:* pancreatitis is gemeld, maar een causaal verband met behandeling met abacavir is onzeker	*Vaak:* misselijkheid, braken, pijn in de buik of krampen, diarree *Zelden:* stijgingen van serumamylase. Gevallen van pancreatitis zijn gemeld
Lever- en galaandoeningen		*Soms:* voorbijgaande stijgingen van leverenzymen (ASAT, ALAT), *Zelden:* hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Vaak*: huiduitslag (zonder systemische symptomen) *Zeer zelden*: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse	*Vaak:* huiduitslag, alopecia *Zelden:* angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		*Vaak:* artralgie, spieraandoeningen *Zelden:* rhabdomyolysis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Vaak*: koorts, lethargie, vermoeidheid	*Vaak:* vermoeidheid, malaise, koorts

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
De veiligheidsdatabase ter onderbouwing van het eenmaaldaagse doseringsschema bij pediatrische patiënten is afkomstig uit het ARROW onderzoek (COL105677). Hierin kregen 669 met hiv-1 geïnfecteerde personen (van 12 maanden tot en met 17 jaar oud) eenmaal of tweemaal daags abacavir en lamivudine (zie rubriek 5.1). Binnen deze populatie kregen 104 met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten die ten minste 25 kg wogen abacavir en lamivudine in de vorm van Kivexa eenmaal daags. Er zijn geen additionele veiligheidskwesties waargenomen bij pediatrische patiënten die het eenmaal- of tweemaaldaagse doseringsschema volgden in vergelijking met volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke symptomen of tekenen gevonden na acute overdosering met abacavir of lamivudine, naast diegene die zijn aangegeven als bijwerkingen.

Indien overdosering optreedt, moet de patiënt nauwgezet geobserveerd worden met het oog op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet, indien nodig, standaard ondersteunende behandeling worden toegepast. Omdat lamivudine dialyseerbaar is, zou continue hemodialyse gebruikt kunnen worden bij de behandeling van overdosering, hoewel dit niet is onderzocht. Het is niet bekend of abacavir verwijderd kan worden via peritoneale dialyse of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR02.

Werkingsmechanisme

Abacavir en lamivudine zijn nucleoside analoog reverse transcriptaseremmers (NRTI's) en krachtige selectieve remmers van hiv-1 en hiv-2 (LAV2 en EHO) replicatie. Zowel abacavir als lamivudine worden sequentieel gemetaboliseerd door intracellulaire kinasen in het respectievelijke 5′-trifosfaat (TP), de actieve stoffen. Lamivudine-TP en carbovir-TP (de actieve trifosfaatvorm van abacavir) zijn substraten voor en competitieve remmers van hiv reverse transcriptase (RT). Hun voornaamste antivirale activiteit verloopt echter via incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, wat leidt tot ketenterminatie. Abacavir- en lamivudine-trifosfaten vertonen significant minder affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercel.

Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: didanosine, nevirapine en zidovudine). De antivirale activiteit van abacavir in celculturen werd niet geantagoneerd wanneer deze stof gecombineerd werd met de nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) didanosine, emtricitabine, stavudine, tenofovir of zidovudine, de non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI) nevirapine, of de proteaseremmer (PI) amprenavir.

Antivirale activiteit in vitro

Van zowel abacavir als lamivudine is aangetoond dat de replicatie van laboratoriumstammen en van klinische isolaten van hiv in een aantal celtypen geremd wordt, inclusief getransformeerde T-cellijnen, van monocyt/macrofaag afgeleide lijnen en van primaire kweken van geactiveerde perifere bloedlymfocyten (PBL's) en van monocyt/macrofagen. De concentratie van het geneesmiddel dat nodig is om 50% virale replicatie (EC_{50}) teweeg te brengen of 50% remmende concentratie (IC_{50}) varieert afhankelijk van virus en van het type gastheercel.

De gemiddelde EC_{50} voor abacavir tegen laboratoriumstammen van hiv-1IIIB en hiv-1HXB2 varieerde van 1,4 tot 5,8 µM. De mediane of de gemiddelde EC_{50}-waarden voor lamivudine tegen laboratoriumstammen van hiv-1 varieerden van 0,007 tot 2,3 µM. De gemiddelde EC_{50} tegen laboratoriumstammen van hiv-2 (LAV2 en EHO) varieerde van 1,57 tot 7,5 µM voor abacavir en van 0,16 tot 0,51 µM voor lamivudine.

De EC_{50}-waarden van abacavir tegen hiv-1 Groep M-subtypen (A-G) varieerden van 0,002 tot 1,179 µM, tegen Groep O van 0,022 tot 1,21 µM en tegen hiv-2 isolaten van 0,024 tot 0,49 µM. Voor lamivudine varieerden de EC_{50}-waarden tegen hiv-1 subtypen (A-G) van 0,001 tot 0,170 µM, tegen Groep O van 0,030 tot 0,160 µM en tegen hiv-2 isolaten van 0,002 tot 0,120 µM in perifere mononucleaire bloedcellen.
De baseline hiv-1 monsters van therapienaïeve personen zonder aminozuursubstituties, die met *resistentie* verband hielden, zijn geëvalueerd waarbij of de multi-cycle Virco Antivirogram™ bepaling (n=92 uit COL40263) of de single-cycle Monogram Biosciences PhenoSense™ bepaling (n=138 uit ESS30009) gebruikt werden. Dit resulteerde in mediane EC_{50}-waarden van respectievelijk 0,912 µM (spreiding van 0,493 tot 5,017 µM) en 1,26 µM (spreiding van 0,72 tot 1,91 µM) voor abacavir en in mediane EC_{50}-waarden van respectievelijk 0,429 µM (spreiding van 0,200 tot 2,007 µM) en 2,38 µM (spreiding van 1,37 tot 3,68 µM) voor lamivudine.
In fenotypische gevoeligheidsanalyses in drie onderzoeken van klinische isolaten van antiretroviraalnaïeve patiënten met hiv-1 Groep M non-B subtypen werd allemaal gemeld dat alle virussen volledig gevoelig waren voor zowel abacavir als lamivudine. Het eerste onderzoek betrof 104 isolaten met subtypen A en A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) en de circulerende recombinante vormen (CRV's) AD (n=9) en CD (n=1) en een complex inter-subtype recombinant_cpx (n=1). Een tweede onderzoek betrof 18 isolaten met subtype G (n=14) en CRV_AG (n=4) uit Nigeria, een derde betrof 6 isolaten (n=4 CRV_AG, n=1 A en n=1 onbepaald) uit Abidjan (Ivoorkust).
hiv-1 isolaten (CRV01_AE, n=12; CRV02_AG, n=12; en Subtype C of CRV_AC, n=13) van 37 onbehandelde patiënten in Afrika en Azië waren gevoelig voor abacavir (fold-changes IC_{50} <2,5) en voor lamivudine (fold-changes IC_{50} <3,0), afgezien van twee CRV02_AG isolaten met fold-changes van 2,9 en 3,4 voor abacavir. Groep O isolaten van antiviraalnaïeve patiënten die op lamivudineactiviteit werden getest, waren zeer gevoelig. Bij de combinatie van abacavir en lamivudine werd antivirale activiteit aangetoond in celculturen tegen non-subtype B isolaten en tegen hiv-2 isolaten met equivalente antivirale activiteit als bij subtype B isolaten.

Resistentie

In vivo resistentie

Isolaten van hiv-1, resistent tegen abacavir, werden *in vitro* geselecteerd uit de wildtype stam hiv-1 (HXB2). Deze isolaten zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het gebied van het RT-codon (codons M184V, K65R, L74V en Y115). De selectie van de M184V-mutatie vond het eerst plaats en dit gaf een tweevoudige toename van IC_{50}. Voortdurende aanbieding van toenemende concentraties geneesmiddel gaf als resultaat de selectie van de dubbele RT-mutanten 65R/184V en 74V/184V of van de tripel RT-mutant 74V/115Y/184V. Twee mutaties gaven een 7- tot 8-voudige verandering in de gevoeligheid voor abacavir en combinatie van drie mutaties was vereist om een meer dan 8-voudige verandering in gevoeligheid te bewerkstelligen. Aanbieding van een voor zidovudine resistent klinisch isolaat RTMC leidde ook tot de selectie van de 184V-mutatie.

De resistentie van hiv-1 voor lamivudine is het gevolg van de ontwikkeling van een M184I of, vaker, M184V aminozuurverandering in de buurt van de actieve plaats van het viraal RT. Het aanbieden van hiv-1 (HXB2) in de aanwezigheid van toenemende 3TC-concentraties resulteert in een hoog niveau (>100- tot >500-voudig) van lamivudineresistente virussen en de RT M184I- of de V-mutatie wordt snel geselecteerd. De IC_{50} voor een wildtype HXB2 is 0,24 tot 0,6 µM, terwijl de IC_{50} voor M184V-bevattende HXB2 >100 tot 500 µM is.

Antivirale therapie volgens genotypische/fenotypische resistentie

In vivo resistentie (therapienaïeve patiënten)
De M184V of M184I varianten ontstaan bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten behandeld met lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie.

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

Therapie	abacavir + Combivir[1]	abacavir + lamivudine + NNRTI	abacavir + lamivudine + PI (of PI/ritonavir)	Totaal
Aantal personen	282	1.094	909	2.285
Aantal met virologisch falen	43	90	158	306
Aantal op-therapie genotypes	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 is een vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine
2. Omvat drie gevallen van non-virologisch falen en vier gevallen van onbevestigd virologisch falen
3. Aantal personen met ≥1 thymidine-analogon geassocieerde mutaties (TAM's)

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

In-vivo resistentie (therapie-ervaren patiënten)

De M184V- of M184I-varianten ontstaan bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten behandeld met lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie en verschaffen een hoge resistentie tegen lamivudine. *In vitro* gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn.

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

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

Fenotypische resistentie en kruisresistentie
Fenotypische resistentie tegen abacavir vereist M184V met ten minste een andere abacavir-selectieve mutatie, of M184V met meerdere TAM's. Fenotypische kruisresistentie tegen andere NRTI's met alleen de M184V of de M184I mutatie is beperkt. Zidovudine, didanosine, stavudine en tenofovir behouden hun antiretrovirale activiteit tegen dergelijke hiv-1 varianten. Echter, de aanwezigheid van M184V met K65R bewerkstelligt wel kruisresistentie tussen abacavir, tenofovir, didanosine en lamivudine, en de aanwezigheid van M184V met L74V bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir, didanosine en lamivudine. De aanwezigheid van M184V met Y115F bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir en lamivudine. Uit snel beschikbare algoritmen over de interpretatie van genotypische geneesmiddelresistentie en commercieel beschikbare gevoeligheidstesten zijn klinische "cut-offs" vastgesteld voor verminderde activiteit voor abacavir en lamivudine als afzonderlijke geneesmiddelentiteiten. Hierdoor kunnen de gevoeligheid, de partiële gevoeligheid of de resistentie voorspeld worden, gebaseerd òf op directe meting van de gevoeligheid òf op berekening van het hiv-1 resistentiefenotype van het virale genotype. Passend gebruik van abacavir en lamivudine kan worden geadviseerd met behulp van actuele aangeraden resistentie algoritmen.

Kruisresistentie tussen abacavir of lamivudine en antiretrovirale middelen uit een andere groep, bijvoorbeeld PI's of NNRTI's, is onwaarschijnlijk.

Klinische ervaring
Klinische ervaring met de combinatie van abacavir en lamivudine als eenmaal daags regime is hoofdzakelijk gebaseerd op vier onderzoeken in therapienaïeve patiënten, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-onderzoek), ACTG5202 en CNA109586 (ASSERT-onderzoek) en op twee onderzoeken in eerder behandelde patiënten, CAL30001 en ESS30008.

Therapienaïeve patiënten

De combinatie van abacavir en lamivudine als eenmaal daags regime wordt ondersteund door een multicenter, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek (CNA30021) van 770 hiv-geïnfecteerde, therapienaïeve volwassenen gedurende 48 weken. Dit waren asymptomatische hiv-geïnfecteerde patiënten (CDC stadium A). Ze werden gerandomiseerd om hetzij abacavir (ABC) 600 mg eenmaal daags te krijgen hetzij 300 mg tweemaal daags, in combinatie met lamivudine 300 mg eenmaal daags en efavirenz 600 mg eenmaal daags. De resultaten zijn per subgroep samengevat in de onderstaande tabel:

Effectiviteit op week 48 in studie CNA30021 naar baseline hiv-1 RNA en CD4-categorieën (ITT-E TLOVR ART-naïeve personen).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
ITT-E populatie TLOVR analyse	proportie met hiv-1 RNA <50 kopieën/ml	
Alle personen	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Baseline RNA categorie <100.000 kopieën/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Baseline RNA categorie ≥100.000 kopieën/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Baseline CD4 categorie <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Baseline CD4 categorie 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Baseline CD4 categorie 101-200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Baseline CD4 categorie 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Baseline CD4 categorie >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
>1 log reductie van hiv RNA of <50 kopieën/ml Alle patiënten	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Vergelijkbaar klinisch succes (puntschatting van behandelingsverschil –1,7; 95% BI –8,4, 4,9) werd waargenomen voor beide doseerschema's. Uit deze resultaten kan met 95% zekerheid kan worden geconcludeerd dat het echte verschil niet groter is dan 8,4% in het voordeel van het tweemaal daagse doseerschema. Dit mogelijke verschil is voldoende klein om een algemene conclusie van non-inferioriteit van eenmaal daags abacavir ten opzichte van tweemaal daags abacavir te trekken.

Er was een lage, soortgelijke totale incidentie van virologisch falen (virale lading > 50 kopieën/ml) in zowel de eenmaal daagse als de tweemaal daagse behandelingsgroep (respectievelijk 10% en 8%). In de kleine steekproef voor genotypische analyse was sprake van een trend in de richting van meer met NRTI geassocieerde mutaties in het een- versus het tweemaal daagse abacavir-regime. Er kon geen duidelijke conclusie getrokken worden omdat slechts weinig gegevens uit deze studie konden worden verkregen.

Er zijn tegenstrijdige gegevens in enige vergelijkende onderzoeken met Kivexa, *bijvoorbeeld HEAT, ACTG5202 en ASSERT:*
EPZ104057 (HEAT-onderzoek) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 96 weken durend, multicentrum onderzoek waarvan het primaire doel was het evalueren van de relatieve effectiviteit van abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600mg/300mg) en tenofovir /emtricitabine (TDF/FTC, 300mg/200mg), elk eenmaal daags gegeven in combinatie met lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800mg/200mg) bij hiv-geïnfecteerde, therapienaïeve volwassenen. De primaire effectiviteitsanalyse werd uitgevoerd na 48 weken waarna het onderzoek voortduurde tot 96 weken, hierbij werd non-inferioriteit aangetoond. De resultaten worden hieronder samengevat:

Virologische respons gebaseerd op plasma hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml
ITT-blootgestelde populatie inclusief M=V overgang

Virologische respons	ABC/3TC +LPV/r (n = 343)		TDF/FTC + LPV/r (n = 345)	
	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
Totaalrespons (gestratificeerd op basis van baseline hiv-1 RNA)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Respons bij hiv-1 RNA <100.000 kopieën/ml op baseline	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Respons bij hiv-1 RNA ≥100.000 kopieën/ml op baseline	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Een vergelijkbare virologische respons werd bij beide regimes waargenomen (puntschatting voor het verschil in behandeling na 48 weken: 0,39%, 95% BI: -6,63, 7,40).

Het ACTG 5202 onderzoek was een multicentrum, vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek met dubbelblind abacavir/lamivudine of emtricitabine/tenofovir in combinatie met open-label efavirenz of atazanavir /ritonavir in therapienaïeve, hiv-1 geïnfecteerde patiënten. De patiënten werden bij de screening gestratificeerd, gebaseerd op plasma hiv-1 RNA-niveaus <100.000 en ≥ 100.000 kopieën/ml.

Bij een interim-analyse van ACTG 5202 werd aangetoond dat abacavir/lamivudine geassocieerd werd met een statistisch significant hoger risico van virologisch falen dan emtricitabine/tenofovir (gedefinieerd als virale load > 1.000 kopieën/ml op of na 16 weken en voor 24 weken of een hiv-RNA niveau > 200 kopieën/ml op of na 24 weken) bij personen die bij de screening een virale load hadden van ≥100.000 kopieën/ml (geschat relatief risico: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72, p=0,0003). De commissie die toezag op de veiligheidsgegevens (Data Safety Monitoring Board (DSMB)) gaf als aanbeveling dat overwogen moet worden om de therapeutische behandeling van alle personen in het stratum met de hoge virale load te veranderen vanwege de waargenomen verschillen in effectiviteit. De personen in het stratum met de lage virale load bleven in het dubbelblinde onderzoek.

Bij een analyse van de gegevens bij de personen in het stratum met de lage virale load werd geen aanwijsbaar verschil aangetoond tussen de nucleoside basisregimes in het gedeelte van de patiënten dat geen virologisch falen had na 96 weken. De resultaten worden hieronder weergegeven.
- 88,3% met ABC/3TC versus 90,3% met TDF/FTC in combinatie met atazanavir/ritonavir als derde geneesmiddel, behandelingsverschil -2,0% (95% BI -7,5%, 3,4%)
- 87,4% met ABC/3TC versus 89,2% met TDF/FTC in combinatie met efavirenz als derde geneesmiddel, behandelingsverschil -1,8% (95% BI -7,5%, 3,9%)

CNA109586 (ASSERT-onderzoek), een multicentrum, open label, gerandomiseerd onderzoek van abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) en tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC,
300 mg/200 mg), waarbij elke behandeling eenmaal daags gegeven werd samen met efavirenz (EFV, 600 mg) in ART-naïeve, HLA-B*5701 negatieve, met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen. De virologische resultaten worden in onderstaande tabel samengevat:

Virologische respons op week 48, ITT-blootgestelde populatie < 50 kopieën/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (n =192)	**TDF/FTC + EFV (n =193)**
Totaalrespons	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Respons bij hiv-1 RNA < 100.000 kopieën/ml op baseline	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Respons bij hiv-1 RNA ≥ 100.000 kopieën/ml op baseline	53/97 (55%)	75/110 (68%)

Op week 48 werd er een lagere virologische respons bij ABC/3TC waargenomen dan bij TDF/FTC (puntschatting voor het behandelingsverschil: 11,6%, 95% BI: 2,2, 21,1).

Eerder behandelde patiënten

In twee onderzoeken, CAL30001 and ESS30008, werd aangetoond dat Kivexa eenmaal daags een vergelijkbare virologische effectiviteit had als abacavir 300 mg tweemaal daags plus lamivudine 300 mg eenmaal daags of 150 mg tweemaal daags bij eerder behandelde patiënten.

In studie CAL30001 werden 182 eerder behandelde patiënten met virologisch falen gerandomiseerd en ze werden behandeld met ofwel Kivexa eenmaal daags ofwel abacavir 300 mg tweemaal daags plus lamivudine 300 mg eenmaal daags, beiden in combinatie met tenofovir en een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. Soortgelijke verminderingen in hiv-1 RNA zoals gemeten via de gemiddelde area under the curve minus de baseline werden waargenomen, hetgeen aangeeft dat de Kivexagroep non-inferieur was aan de abacavir plus lamivudine tweemaal daags groep (AAUCMB, respectievelijk -1,65 $\log_{10}$ kopieën/ml versus -1,83 $\log_{10}$ kopieën/ml, 95% BI -0,13; 0,38). De verhoudingen met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (50% versus 47%) en < 400 kopieën /ml (54% versus 57%) op week 48 waren ook gelijk in elke groep (ITT populatie). Echter, omdat er slechts matig ervaren patiënten in deze studie waren opgenomen met een onevenwichtigheid in de baseline virale load in de verschillende armen, dienen deze resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

In studie ESS30008 werden 260 patiënten met virologische suppressie die eerstelijns behandeld werden met abacavir 300 mg plus lamivudine 150 mg, beiden tweemaal daags gegeven, en een PI of NNRTI, gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van deze behandeling ofwel overstappen op Kivexa plus een PI of NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten na 48 weken gaven aan dat de Kivexa groep geassocieerd werd met een soortgelijk virologisch resultaat (non-inferieur) vergeleken met de abacavir plus lamivudine groep, gebaseerd op proporties proefpersonen met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (respectievelijk 90% en 85%, 95% BI -2,7; 13,5).

Een genotypische sensitiviteitsscore (GSS) is niet vastgesteld door de MAH voor de abacavir/lamivudine combinatie. De proportie van eerder behandelde patiënten in het CAL30001-onderzoek met hiv-RNA < 50 kopieën/ml op week 48 door middel van de genotypische sensitiviteitsscore bij een geoptimaliseerde basistherapie (OBT, optimized background therapy) zijn in tabelvorm weergegeven. De invloed van belangrijke IAS-USA gedefinieerde mutaties op abacavir of lamivudine en op het aan multi-NRTI resistentie gerelateerde aantal mutaties op baseline werd ook geëvalueerd. De GSS werd verkregen uit de Monogram rapporten met gevoelig virus waaraan de waarden '1-4'waren toegekend, gebaseerd op de aantallen geneesmiddelen in de behandeling, en met virus met gereduceerde gevoeligheid waaraan de waarde '0' was toegekend. Genotypische sensitiviteitsscores op baseline werden niet van alle patiënten verkregen. Soortgelijke proporties van patiënten in de eenmaaldaagse en tweemaaldaagse abacavirarmen van CAL30001 hadden GSS-scores van <2 of ≥2 en werden op week 48 met succes onderdrukt tot <50 kopieën/ml.

Proportie patiënten in CAL30001 met <50 kopieën/ml op week 48 naar genotypische sensitiviteitsscore in OBT en het aantal baselinemutaties

	ABC/3TC FDC QD (n=94) Aantal baselinemutaties[1]				ABC BID +3TC QD (n=88)
Genotypische SS in OBT	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
>2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Onbekend	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Alle	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

[1] Belangrijke IAS-USA-gedefinieerde mutaties op abacavir of lamivudine en met multi-NRTI resistentie-geassocieerde mutaties

In het CNA109586 (ASSERT) en het CNA30021 onderzoek bij therapienaïeve patiënten werden genotypische gegevens bij de screening of op baseline slechts bij een deel van de patiënten verkregen. Dit gold ook voor patiënten die voldeden aan de criteria met betrekking tot virologisch falen. Deze gegevens in CNA30021 van een deel van de patiënten zijn hieronder in tabelvorm weergegeven, maar moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De geneesmiddelgevoeligheidsscores werden aan het virale genotype van iedere patiënt toegekend, waarbij gebruik gemaakt werd van het ANRS 2009 hiv-1 genotypische geneesmiddelresistentie-algoritme. Ieder gevoelig geneesmiddel in het regime kreeg een score van 1 en geneesmiddelen waarvoor het ANRS-algoritme resistentie voorspelde, kregen de waarde 0.

Proportie patiënten in CNA30021met <50 kopieën/ml op week 48 naar genotypische sensitiviteitsscore in OBT en het aantal baselinemutaties

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (n=384) Aantal baselinemutaties[1]				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (n=386)
Genotypische SS in OBT	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
Alle	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

[1]Belangrijke IAS-USA (dec. 2009)-gedefinieerde mutaties voor abacavir of lamivudine

Pediatrische patiënten
Binnen een gerandomiseerde, multicenter gecontroleerde studie met hiv-geïnfecteerde pediatrische patiënten werd een vergelijking gemaakt tussen het schema met eenmaaldaagse versus tweemaal-daagse dosering van abacavir en lamivudine. Twaalfhonderdzes pediatrische patiënten van 3 maanden tot 17 jaar oud namen deel aan de ARROW studie (COL105677). De vaststelling van de dosering vond plaats volgens de door de Wereld Gezondheids Organisatie vastgestelde behandelrichtlijnen aan de hand van het gewicht (antiretrovirale behandeling van hiv-infectie bij zuigelingen en kinderen, 2006).

Na 36 weken behandeld te zijn volgens een behandelschema met tweemaal daags abacavir en lamivudine, werden 669 geschikte patiënten gerandomiseerd naar ofwel continue tweemaaldaagse dosering ofwel een omzetting naar eenmaal daags abacavir en lamivudine gedurende ten minste 96 extra weken. Binnen deze populatie kregen 104 patiënten die ten minste 25 kg wogen, eenmaal daags 600 mg abacavir en 300 mg lamivudine als Kivexa, met een gemiddelde blootstellingsduur van 596 dagen.

Onder de 669 patiënten die in deze studie gerandomiseerd waren (van 12 maanden tot en met 17 jaar oud) liet de groep die abacavir/lamivudine eenmaal daags gedoseerd kreeg non-inferioriteit zien ten opzichte van de groep met tweemaaldaagse dosering volgens de van te voren vastgelegde non-inferioriteitsmarge van -12%, voor het primaire eindpunt van <80 c/ml in week 48 evenals in week 96 (secundaire eindpunt) en alle overige

geteste ijkpunten (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/ml), die allemaal ruim binnen deze non-inferioriteitsmarge vielen. Subgroepanalyses die de heterogeniciteit testten van eenmaal- versus tweemaaldaagse dosering lieten geen significant effect zien van sekse, leeftijd of virale lading bij randomisatie. De conclusies bevestigden non-inferioriteit ongeacht analysemethode.

Onder de 104 patiënten die Kivexa kregen, waaronder degenen die tussen 25 en 40 kg wogen, was de virale onderdrukking vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De vaste dosiscombinatietablet abacavir/lamivudine (FDC, fixed-dose combination) is bio-equivalent met lamivudine en abacavir indien afzonderlijk toegediend. Dit werd aangetoond in een single-dose, 3-way cross-over bio-equivalentiestudie van FDC (op de nuchtere maag) versus 2 x 300 mg abacavirtabletten plus 2 x 150 mg lamivudinetabletten (op de nuchtere maag) versus FDC toegediend met een vetrijke maaltijd, bij gezonde vrijwilligers (n = 30). Op de nuchtere maag ingenomen was er geen significant verschil in de mate van absorptie, zoals gemeten door het gebied onder de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) en de maximale piekconcentratie (C_{max}), van elke component. Er werd ook geen klinisch significant effect van voedsel waargenomen tussen toediening van FDC op de nuchtere maag of na voedselinname. Deze resultaten geven aan dat FDC met of zonder voedsel kan worden ingenomen. De farmacokinetiek van lamivudine en abacavir worden hieronder beschreven.

Absorptie

Abacavir en lamivudine worden snel en goed geabsorbeerd uit het maagdarmstelsel na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal ingenomen abacavir en lamivudine bij volwassenen is respectievelijk ongeveer 83% en 80-85%. De gemiddelde tijd tot maximale serumconcentraties (t_{max}) is respectievelijk circa 1,5 uur en 1,0 uur voor abacavir en lamivudine. Na een enkele dosis van 600 mg abacavir, is de gemiddelde (CV) C_{max} 4,26 µg/ml (28%) en de gemiddelde (CV) AUC_{∞} 11,95 µg.h/ml (21%). Na meerdere doses oraal toegediende lamivudine 300 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen is de gemiddelde (CV) steady-state C_{max} 2,04 µg/ml (26%) en de gemiddelde (CV) AUC_{24} 8,87 µg.h/ml (21%).

Verdeling

Na intraveneuze toediening van abacavir en lamivudine was het gemiddelde schijnbare distributievolume respectievelijk 0,8 en 1,3 l/kg. Plasma-eiwitbindingsstudies *in vitro* geven aan dat abacavir slechts weinig tot matig (~49%) bindt aan humane plasma-eiwitten bij therapeutische concentraties. Lamivudine vertoont lineaire farmacokinetiek over het therapeutisch doseringsbereik en vertoont beperkte plasma-eiwitbinding *in vitro* (< 36%). Dit wijst op een geringe waarschijnlijkheid van interacties met andere geneesmiddelen via verdringing van de plasma-eiwitbinding.

Gegevens tonen aan dat abacavir en lamivudine doordringen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en het cerebrospinaal vocht (CSV) bereiken. Studies met abacavir tonen een CSV tot plasma AUC ratio tussen de 30 en 44%. De waargenomen waarden van de piekconcentraties zijn 9 maal zo groot als de IC_{50} van abacavir van 0,08 µg/ml of 0,26 µM als abacavir gegeven wordt in een dosering van 600 mg tweemaal daags. De gemiddelde ratio van CSV/serum lamivudineconcentraties 2-4 uur na orale toediening was circa 12%. De werkelijke mate van penetratie van lamivudine in het CZS en de relatie daarvan met eventuele klinische werkzaamheid is onbekend.

Biotransformatie

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

Lamivudine wordt in geringe mate gemetaboliseerd; het wordt voornamelijk onveranderd geëlimineerd via renale secretie. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddeleninteracties met lamivudine is laag, gezien de geringe graad van levermetabolisatie (5-10%).

Eliminatie

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

De waargenomen halfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 l/h/kg, voornamelijk via renale klaring (> 70%) via het organisch kationisch transportsysteem. Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat eliminatie beïnvloed wordt door renale disfunctie. Kivexa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min aangezien de noodzakelijke dosisaanpassing niet mogelijk is (zie rubriek 4.2).

Intracellulaire farmacokinetische gegevens

In een studie bij 20 hiv-geïnfecteerde patiënten die abacavir 300 mg tweemaal daags kregen, waarbij slechts één dosis van 300 mg genomen werd vóór de periode van 24-uur van monstername, was de geometrische gemiddelde terminale carbovir-TP intracellulaire halfwaardetijd in steady-state 20,6 uur, vergeleken met de geometrische gemiddelde plasmahalfwaardetijd van abacavir van 2,6 uur in deze studie. In een cross-overstudie bij 27 hiv-geïnfecteerde patiënten was de intracellulaire carbovir-TP blootstelling hoger in de eenmaal daagse abacavir 600 mg groep ($AUC_{24,ss}$ + 32%, $C_{max24,ss}$ + 99% en C_{dal} + 18%), vergeleken met de groep die tweemaal daags 300 mg ontving. Voor patiënten die lamivudine 300 mg eenmaal daags krijgen, waren de terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP en de plasma lamivudine halfwaardetijd gelijk (16-19 uren en 18-19 uren resepectievelijk). In een cross-overstudie bij 60 gezonde vrijwilligers waren de intracellulaire lamivudine-TP farmacokinetische parameters voor de eenmaal daagse lamivudine 300 mg groep vergelijkbaar met ($AUC_{24,ss}$ and $C_{max24,ss}$) of lager dan (C_{dal} – 24%) de groep die tweemaal daags 150 mg lamivudine ontving. Alles bij elkaar ondersteunen deze gegevens het gebruik van lamivudine 300 mg en abacavir 600 mg eenmaal daags voor de behandeling van hiv-geïnfecteerde patiënten. Bovendien werd de werkzaamheid en de veiligheid van deze combinatie, eenmaal daags gegeven, aangetoond in een pivotal klinische studie (CNA30021- Zie Klinische ervaring).

Speciale patiëntenpopulaties

Verminderde leverfunctie

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor abacavir en lamivudine afzonderlijk.

Abacavir wordt primair gemetaboliseerd in de lever. De farmacokinetiek van abacavir is bestudeerd bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6) die een dosis van 600 mg kregen; de mediane (bereik) AUC-waarde was 24,1 (10,4 tot 54,8) microgram.uur/ml. De resultaten toonden een gemiddeld (90% BI) 1,89-voudige stijging [1,32; 2,70] van de abacavir AUC, en een gemiddeld 1,58-voudige stijging [1,22; 2,04] van de eliminatiehalfwaardetijd van abacavir aan. Er is geen definitieve aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie als gevolg van aanzienlijke verschillen in de blootstelling aan abacavir.

Gegevens verkregen bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant beïnvloed wordt door leverdisfunctie.

Gebaseerd op gegevens verkregen voor abacavir, wordt Kivexa niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Verminderde nierfunctie
Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor lamivudine en abacavir afzonderlijk. Abacavir wordt primair gemetaboliseerd door de lever, waarbij ongeveer 2% van abacavir onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan die van patiënten met een normale nierfunctie. Studies met lamivudine tonen aan dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie als gevolg van afname van de klaring. Kivexa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min aangezien de noodzakelijke dosisaanpassing niet mogelijk is.

Ouderen
Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten boven de 65 jaar.

Kinderen
Bij toediening aan kinderen wordt abacavir snel en goed geabsorbeerd uit orale formuleringen. Pediatrische farmacokinetiekstudies hebben laten zien dat eenmaaldaagse dosering een equivalente AUC_{24} heeft met tweemaaldaagse dosering van dezelfde totale dagelijkse dosering voor zowel de orale oplossing als de tabletformuleringen.

De absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (ongeveer 58 tot 66%) was lager en variabeler bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar oud. De pediatrische farmacokinetiekstudies met tabletformuleringen hebben echter laten zien dat een eenmaaldaagse dosering een equivalente AUC_{24} heeft met een tweemaaldaagse dosering van dezelfde totale dagelijkse dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met uitzondering van een negatieve *in vivo* ratten micronucleus test, zijn er geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie van abacavir en lamivudine bij dieren.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Abacavir noch lamivudine was mutageen in bacteriële testsystemen, maar ze remmen, in overeenstemming met andere nucleoside-analogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in vitro* testen bij zoogdieren, zoals in de muislymfoomtest. De resultaten van een *in vivo* ratten micronucleus test van de combinatie van abacavir en lamivudine waren negatief.

Lamivudine heeft geen genotoxische activiteit vertoond bij *in vivo* studies bij doseringen die plasmaconcentraties gaven die 40-50 maal zo hoog waren als de klinische plasmaconcentraties. Abacavir kan in hoge testconcentraties in geringe mate chromosoombeschadigingen veroorzaken, zowel *in vitro* als *in vivo*.

De eventuele carcinogeniciteit van een combinatie van abacavir en lamivudine is niet getest. Bij langdurige orale carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen vertoonde lamivudine geen carcinogeniciteit. Bij carcinogeniciteitsstudies met oraal toegediend abacavir bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van maligne en niet-maligne tumoren gevonden. Maligne tumoren traden op in de preputiumklieren bij mannelijke dieren en in de clitorisklieren bij vrouwelijke dieren van beide soorten en bij ratten in de schildklier van mannelijke ratten en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke ratten.

De meeste van deze tumoren traden op bij de hoogste abacavir-dosering van 330 mg/kg/dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten. De uitzondering hierop was de tumor in de preputiumklieren die optrad bij een dosering van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling op het “no effect”-niveau bij muizen en ratten was equivalent aan 3 en 7 maal de systemische blootstelling bij de mens tijdens de behandeling. Terwijl de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend is, suggereren deze gegevens dat het potentiële klinische voordeel voor de mens opweegt tegen het carcinogene risico.

Toxiciteit bij herhaalde dosis

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

Lichte degeneratie van het myocard werd waargenomen in de harten van ratten en muizen na toediening van abacavir gedurende twee jaar. De systemische blootstelling was gelijkwaardig met 7 tot 24 maal de verwachte systemische blootstelling bij de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is nog niet vastgesteld.

Reproductietoxicologie

Bij reproductietoxiciteitsstudies bij dieren werd aangetoond dat lamivudine en abacavir door de placenta heen dringen.

Lamivudine was niet teratogeen in dierstudies maar er waren indicaties van een toename van de vroege sterfte van embryo’s bij konijnen bij relatief lage systemische blootstelling vergeleken met die bereikt bij de mens. Een soortgelijk effect werd niet gezien bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Abacavir vertoonde toxiciteit voor het zich ontwikkelend embryo en de foetus bij ratten maar niet bij konijnen. Deze bevindingen waren onder meer afname van het foetaal lichaamsgewicht, foetaal oedeem en toename van skeletafwijkingen/misvormingen, vroege intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan geen conclusie worden getrokken met betrekking tot het teratogeen potentieel van abacavir vanwege deze embryofoetale toxiciteit.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
magnesiumstearaat
microkristallijn cellulose
natrium zetmeelglycollaat

Tabletomhulling
Opadry oranje YS-1-13065-A bevattende:
hypromellose
titaniumdioxide
macrogol 400
polysorbaat 80
zonnegeel FCF (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 tabletten in een witte, ondoorschijnende (PVC/PVDC/Aluminium/papieren) blisterverpakking met een voor kinderen moeilijk te openen folie.
Multiverpakking bevat 90 (3 verpakkingen van 30) tabletten in een witte, ondoorschijnende (PVC/PVDC/Aluminium/papieren) blisterverpakking met een door kinderen moeilijk te openen folie.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/298/002
EU/1/04/298/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2004
Datum van laatste verlenging: 17 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15 november 2023 (versie 59)

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