BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ziagen 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tabletten met breukstreep zijn geel, biconvex, capsulevormig en hebben de inscriptie “GX 623” aan beide zijden.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Ziagen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

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

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

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

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

Kinderen (die minder dan 25 kg wegen):

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

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties (zie ook rubriek 4.8)

Abacavir wordt in verband gebracht met een risico op overgevoeligheidsreacties (HSR, hypersensitivity reactions) (zie rubriek 4.8) die worden gekenmerkt door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld.

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

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leverinsufficiëntie
De veiligheid en werkzaamheid van Ziagen is niet vastgesteld bij patiënten met ernstig onderliggend leverlijden. Ziagen wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).
Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

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

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

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

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter 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 die Ziagen krijgen of elke andere antiretrovirale therapie, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Patiënten moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met deze met hiv geassocieerde ziekten.

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 Ziagen 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op geneesmiddelinteracties via P450 van andere geneesmiddelen met abacavir is gering. *In vitro* studies hebben aangetoond dat abacavir mogelijk cytochroom P450 1A1 (CYP1A1) kan remmen. P450 speelt geen belangrijke rol bij het metabolisme van abacavir, en abacavir laat beperkte mogelijkheid tot remming van het metabolisme via het CYP3A4-enzym zien. Ook blijkt abacavir *in vitro,* bij klinische relevante concentraties, CYP2C9- of CYP2D6-enzymen niet te remmen. Inductie van het levermetabolisme werd in klinische studies niet waargenomen. Daarom is er een geringe kans op interacties met antiretrovirale PI's en andere geneesmiddelen die via de belangrijke P450-enzymen worden gemetaboliseerd. Klinische studies hebben aangetoond dat er geen klinisch significante interacties tussen abacavir, zidovudine en lamivudine optreden.

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Veel bijwerkingen zijn geen reden geweest om de behandeling te staken. De volgende overeenkomst is gebruikt voor de classificatie: zeer vaak (> 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).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: anorexia
Zeer zelden: lactaatacidose

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braken, diarree
Zelden: pancreatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: huiduitslag (zonder systemische symptomen)
Zeer zelden: erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: koorts, lethargie, vermoeidheid

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

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

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

Huid	**Huiduitslag** (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel)
Gastro-intestinaal	**Misselijkheid, braken, diarree, pijn in de buik**, zweren in de mond
Respiratoir	**Dyspneu, hoesten**, keelpijn, shocklong (ARDS), respiratoire insufficiëntie
Overige	**Koorts, lethargie, malaise**, oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis
Neurologisch/Psychiatrie	**Hoofdpijn**, paresthesieën
Hematologisch	Lymfopenie
Lever/pancreas	**Verhoogde leverfunctiewaarden,** hepatitis, leverfalen
Spier- en skeletstelsel	**Myalgie**, zelden myolysis, 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 wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter 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, gevorderde hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Resistentie

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

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

Therapie	abacavir + Combivir[1]	abacavir + lamivudine + NNRTI	abacavir + lamivudine + PI (of PI/ritonavir)	Totaal
Aantal personen	282	1094	909	2285
Aantal met virologisch falen	43	90	158	291
Aantal op-therapie genotypes	40 (100%)	51 (100%)[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%)
TAM's[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): een klinisch significante vermindering van de gevoeligheid voor abacavir is aangetoond in klinische isolaten van patiënten met een ongecontroleerde virale replicatie, die voorbehandeld zijn met en resistent zijn tegen andere nucleosideremmers. In een meta-analyse van vijf klinische studies bij 166 personen, waarin abacavir was toegevoegd om de therapie te versterken, hadden 123 (74%) M184V/I, 50 (30%) T215Y/F, 45 (27%) M41L, 30 (18%) K70R en 25 (15%) D67N. K65R was afwezig en L74V en Y115F waren zeldzaam (≤3%). Berekende regressiemodellering van de predictieve waarde van genotype (aangepast voor baseline plasma hiv-1RNA [vRNA], CD4+ cellenaantal, hoeveelheid en duur van voorgaande antiretrovirale therapieën) liet zien dat de aanwezigheid van 3 of meer NRTI resistentie-geassocieerde mutaties samenging met een verminderde respons in week 4 (p=0,015) of 4 of meer mutaties in mediaan week 24 (p≤0,012). Bovendien veroorzaakt aminozuurinsertie op positie 69 of de Q151M mutatie, die normaal gesproken voorkomt bij A62V, V75I, F77L en F116Y, een hoog resistentieniveau voor abacavir.

Reverse transcriptase mutatie op uitgangsniveau	Week 4 (n = 166)		
	n	Mediane verandering vRNA (log_{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 één andere abacavir-selectieve mutatie, of M184V met meerdere TAM's. Fenotypische kruisresistentie tegen andere NRTI's met alleen de M184V of de M184I mutatie is beperkt. Zidovudine, didanosine, stavudine en tenofovir behouden hun antiretrovirale activiteit tegen dergelijke hiv-1-varianten. Echter, de aanwezigheid van M184V met K65R bewerkstelligt wel kruisresistentie tussen abacavir, tenofovir, didanosine en lamivudine, en de aanwezigheid van M184V met L74V bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir, didanosine en lamivudine. De aanwezigheid van M184V met Y115F bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir en lamivudine. Passend gebruik van abacavir kan worden aangewend met behulp van actuele aangeraden resistentie algoritmen.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Tweemaal daagse toediening (300 mg)

- *Therapienaïeve volwassenen*

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

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

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

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

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

- *Eerder behandelde volwassenen*

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

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

Eenmaal daagse toediening (600 mg)

- *Therapienaïeve volwassenen*

Het eenmaal daagse doseerschema van abacavir wordt ondersteund door een 48 weken durende, multicenter, dubbelblinde, gecontroleerde studie

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

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

- *Eerder behandelde volwassenen*

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

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

- *Aanvullende informatie:*

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

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

Pediatrische patiënten:

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

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

Distributie

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

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Intracellulaire farmacokinetiek

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

Speciale patiëntengroepen

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

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

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

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

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

Samenvatting van de steady-state plasma abacavir AUC (0-24) (µg.uur/ml) en statistische vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij silica

Tabletomhulling
Triacetin
Methylhydroxypropylcellulose
Titaandioxide
Polysorbaat 80
Geel ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

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

EU/1/99/112/001

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20 november 2023 (versie 52)

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