

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan 300 mg/150 mg/300 mg, filmomhulde tabletten

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg abacavir (als sulfaat), 150 mg lamivudine en 300 mg zidovudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgroene, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tablet, met aan de ene kant "ALZ1", en aan de andere kant "M". De afmetingen zijn ongeveer 21 mm x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan is geïndiceerd voor de behandeling van humaan immunodeficiëntie virus (hiv)-infecties bij volwassenen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Deze vaste combinatie vervangt de drie bestanddelen (abacavir, lamivudine en zidovudine) die afzonderlijk in vergelijkbare doses worden gebruikt. Het wordt aanbevolen om de behandeling met abacavir, lamivudine en zidovudine afzonderlijk in de eerste 6-8 weken te starten (zie rubriek 4.4). De keuze voor deze vaste combinatie dient niet alleen te worden gebaseerd op mogelijke therapietrouwcriteria, maar vooral op de verwachte werkzaamheid en het risico dat gepaard gaat met de drie nucleoside-analogen.

Het aangetoonde voordeel van abacavir/lamivudine/zidovudine is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van onderzoeken die zijn uitgevoerd met patiënten die nog niet eerder zijn behandeld, of in een niet-gevorderd ziektestadium. Bij patiënten met een hoge viral lading (> 100.000 kopieën/mL) vraagt de keuze van de therapie speciale aandacht (zie rubriek 5.1).

Over het geheel genomen, zou de virologische suppressie met behandeling met deze drie nucleosiden minder kunnen zijn dan suppressie met andere meervoudige therapieën, met name "boosted" proteaseremmers of non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers. Daarom moet het gebruik van abacavir/lamivudine/zidovudine alleen onder speciale omstandigheden in overweging worden genomen (bijvoorbeeld co-infectie met tuberculose).

Voorafgaand aan het starten van de behandeling met abacavir zou elke hiv-patiënt, ongeacht etnische afkomst, gescreend moeten worden op dragerschap van het HLA-B*5701-allel (zie rubriek 4.4). Abacavir dient niet te worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*5701-allel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De aanbevolen dosering Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan bij volwassenen (18 jaar en ouder) is tweemaal daags één tablet.

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Wanneer beëindiging van de therapie met een van de werkzame stoffen van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan wenselijk is of wanneer verlaging van de dosering noodzakelijk is, zijn abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke bereidingen beschikbaar.

Speciale patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie:

Hoewel geen dosisaanpassing nodig is voor abacavir bij patiënten met een nierfunctiestoornis, zijn de lamivudine- en zidovudineconcentraties bij patiënten met een verminderde nierfunctie verhoogd door een afgenomen klaring (zie rubriek 4.4). Aangezien dosisaanpassingen nodig kunnen zijn, wordt daarom aangeraden om bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 30 mL/min) abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke bereidingen toe te dienen. De arts dient hiervoor de afzonderlijke Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen te raadplegen. Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan mag niet worden toegediend aan patiënten met een terminale nierziekte (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Leverinsufficiëntie:

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

Ouderen:

Op dit moment zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten ouder dan 65 jaar. Het verdient echter aanbeveling om in deze leeftijdsgroep extra voorzichtig te zijn, vanwege met de leeftijd samenhangende veranderingen zoals de afname van de nierfunctie en veranderingen van hematologische parameters.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van abacavir/lamivudine/zidovudine bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dosisaanpassingen bij patiënten met hematologische bijwerkingen:

Als de hemoglobineconcentratie daalt tot onder 9 g/dl of 5,59 mmol/l, of als het aantal neutrofielen daalt tot onder $1,0 \times 10^9/l$, kan een aanpassing van de dosis zidovudine nodig zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Aangezien dosisaanpassing bij Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan niet mogelijk is, dienen abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke bereidingen te worden gebruikt. De arts dient hiervoor de afzonderlijke Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met een terminale nierziekte.

Als gevolg van de werkzame stof zidovudine is Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan gecontra-indiceerd bij patiënten met een abnormaal laag aantal neutrofielen ($< 0,75 \times 10^9/l$) of abnormaal lage hemoglobineconcentraties ($< 7,5 \text{ g/dl}$ of $4,65 \text{ mmol/l}$) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De speciale waarschuwingen en voorzorgen die van toepassing zijn op abacavir, lamivudine en zidovudine zijn opgenomen in deze rubriek. Er zijn geen extra waarschuwingen of voorzorgen van toepassing op de gefixeerde dosis combinatie Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan.

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 dragen zijn dit allel zijn deze overgevoeligheidsreacties echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

- De HLA-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 abacavir/lamivudine/zidovudine. Dit geldt ook voor 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
- **Er moet onmiddellijk met de behandeling van abacavir/lamivudine/zidovudine 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 abacavir/lamivudine/zidovudine nadat zich een overgevoeligheid begint voor te doen, kan leiden tot een levensbedreigende situatie.
- Nadat de behandeling met abacavir/lamivudine/zidovudine is gestaakt vanwege een vermoedelijke overgevoeligheidsreactie, mag abacavir/lamivudine/zidovudine **of elk ander geneesmiddel met abacavir 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 abacavir/lamivudine/zidovudine 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

november 2023

overgevoeligheidsreactie op abacavir worden in detail beschreven in rubriek 4.8, 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). Het hervatten van de behandeling met abacavir moet in dergelijke gevallen worden gedaan in een omgeving waarin medische hulp onmiddellijk voorhanden is.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, die meestal gepaard gaat met hepatomegalie en hepatische steatose, is gemeld bij gebruik van zidovudine. Vroegtijdige symptomen (symptomatische hyperlactatemie) zijn goedaardige spijsverteringssymptomen (misselijkheid, braken en buikpijn), niet-specifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of zware ademhaling) of neurologische symptomen (inclusief verzwakte motoriek).

Lactaatacidose heeft een hoge mortaliteit en kan gepaard gaan met pancreatitis en lever- of nierfalen.

Lactaatacidose trad over het algemeen op na enkele maanden behandeling.

Behandeling met zidovudine dient te worden gestaakt bij symptomatische hyperlactatemie, metabole/lactaatacidose, progressieve hepatomegalie of snel stijgende aminotransferasewaarden.

Voorzichtigheid is geboden wanneer zidovudine worden toegediend aan patiënten (in het bijzonder obese vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en hepatische steatose (inclusief bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis-C en worden behandeld met alfa-interferon en ribavirine, kunnen een speciale-risicogroep vormen.

Patiënten met een verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

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 behandelingen 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 gemeld (hypertonie, convulsies, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening gehouden worden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)iden-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.

Lipoatrofie

november 2023

Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat samenhangt met mitochondriale toxiciteit. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling. Dit verlies van vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen, kan irreversibel zijn wanneer er overgestapt wordt op een regime zonder zidovudine. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van lipoatrofie tijdens de behandeling met zidovudine en zidovudine-bevattende middelen. Er moet op een alternatief regime worden overgegaan indien er een verdenking is op het ontstaan van lipoatrofie.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van 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.

Hematologische bijwerkingen

Anemie, neutropenie en leukopenie (gewoonlijk secundair aan neutropenie) kunnen naar verwachting optreden bij patiënten die worden behandeld met zidovudine. Deze bijwerkingen treden vaker op bij hogere doseringen zidovudine (1.200-1.500 mg/dag) en bij patiënten die vóór de behandeling een slechte beenmergstatus hadden, met name bij een gevorderd stadium van hiv-ziekte. Hematologische parameters dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3) bij patiënten die worden behandeld met Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan. Deze hematologische effecten worden gewoonlijk niet eerder dan na 4 tot 6 weken behandeling waargenomen. Het verdient over het algemeen aanbeveling om bij patiënten met symptomatische hiv-ziekte in een gevorderd stadium gedurende de eerste drie maanden van de behandeling ten minste elke twee weken bloedonderzoek uit te laten voeren en vervolgens ten minste maandelijks.

Bij patiënten in een vroeg stadium van hiv-ziekte komen hematologische bijwerkingen niet vaak voor. Afhankelijk van de algemene toestand van de patiënt hoeft bloedonderzoek minder vaak te worden uitgevoerd, bijv. eenmaal per 1 tot 3 maanden. Ook kunnen dosisaanpassingen bij zidovudine nodig zijn als ernstige anemie of beenmergsuppressie optreedt tijdens de behandeling met Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan of bij patiënten met een reeds bestaande beenmergdepressie, bijvoorbeeld hemoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) of een neutrofielentelling < $1,0 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.2). Aangezien een dosisaanpassing niet mogelijk is met Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan dienen abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke bereidingen te worden gebruikt. De arts dient hiervoor de afzonderlijke Samenvattingen van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Pancreatitis

Gevalen van pancreatitis zijn zelden waargenomen bij patiënten die zijn behandeld met abacavir, lamivudine of zidovudine. Het is echter onduidelijk of dit te wijten was aan de behandeling met deze geneesmiddelen of aan de onderliggende hiv-ziekte. De behandeling met Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan moet onmiddellijk worden stopgezet indien sprake is van klinische tekenen, symptomen of abnormale laboratoriumwaarden die op pancreatitis kunnen duiden.

Leverziekte

Indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van hiv en hepatitis B virus (HBV), is aanvullende informatie over het gebruik van lamivudine bij de behandeling van HBV in de Samenvatting van de Productkenmerken van lamivudine beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan zijn niet vastgesteld bij patiënten met substantiële onderliggende leverstoornissen. Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

november 2023

Patiënten met chronische hepatitis-B of -C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen aan de lever met mogelijk fatale afloop. Bij gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis-B of -C moet de relevante Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen worden geraadpleegd.

Indien het gebruik van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan wordt gestaakt bij patiënten met hepatitis-B als co-infectie wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, aangezien het staken van lamivudine kan leiden tot een acute exacerbatie van hepatitis (zie de SmPC van lamivudine).

Bij patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, is vaker sprake van afwijkingen van de leverfunctie gedurende antivirale combinatietherapie en zij dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien bij deze patiënten duidelijke verergering van de leverziekte optreedt, moet onderbreken of staken van de behandeling worden overwogen.

Patiënten met het hepatitis-B of -C-virus als co-infectie

Het gelijktijdige gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege onvoldoende beschikbare gegevens. In deze patiëntengroep zijn vooral overgevoeligheidsreacties moeilijk te herkennen.

Immuunreacteringsyndroom

Bij hiv-patiënten met een ernstige immuundeficiëntie op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen 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 cytomegalovirusretinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld, en zo nodig dient behandeling te worden gestart. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat die in een setting van immuunreactering kunnen optreden. De gemelde tijd tot het begin van de ziekte is echter meer variabel en deze ziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie veel factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (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 gewezen worden dat Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan of elke andere antiretrovirale therapie een hiv-infectie niet geneest en dat zij vatbaar blijven voor opportunistische infecties en andere complicaties als gevolg van de hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van deze bijkomende hiv-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 Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan actie worden ondernomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) zoveel mogelijk te minimaliseren.

november 2023

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 Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan 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 Abacavir/Lamivudine/Zidovudine 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 Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan 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 Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan. Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan dient te worden stopgezet en de afzonderlijke bestanddelen dienen te worden gebruikt om de behandeling samen te stellen

Geneesmiddeleninteracties

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan als deze tegelijkertijd met non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's) of proteaseremmers (PI's) wordt gegeven (zie rubriek 5.1).

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan mag niet worden ingenomen met andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten of met geneesmiddelen die emtricitabine bevatten.

Gelijktijdig gebruik van stavudine en zidovudine moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

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

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan bevat natrium.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan bevat abacavir, lamivudine en zidovudine, daarom zijn alle interacties die voor deze afzonderlijke middelen gevonden zijn, relevant voor Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan. Klinische studies hebben aangetoond dat er geen klinisch significante interacties zijn tussen abacavir, lamivudine en zidovudine.

Abacavir wordt gemetaboliseerd door UDP-glucuronyltransferase (UGT)-enzymen en door alcoholdehydrogenase; gelijktijdige toediening van inductoren of remmers van UGT-enzymen of van middelen die geëlimineerd worden via alcoholdehydrogenase zouden de blootstelling aan abacavir kunnen veranderen. Zidovudine wordt primair gemetaboliseerd door UGT-enzymen; gelijktijdige toediening van inductoren of remmers van UGT-enzymen zou de blootstelling aan zidovudine kunnen veranderen. Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door organische-kationtransporteiwitten (OCT's); gelijktijdige toediening van lamivudine met OCT-remmers kan de blootstelling aan lamivudine verhogen.

Abacavir, lamivudine en zidovudine worden niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P₄₅₀-enzymen (zoals CYP 3A4, CYP 2C9 of CYP 2D6) en induceren dit enzymstelsel evenmin. Lamivudine en Zidovudine remmen cytochroom P₄₅₀ enzymen niet. Abacavir laat beperkte mogelijkheid tot remming van

november 2023

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 geringe kans op interacties met antiretrovirale proteaseremmers, niet-nucleosiden en andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via de belangrijke P₄₅₀-enzymen.

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen. Onderstaande lijst dient niet als een volledige opsomming te worden beschouwd, maar is wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

| Geneesmiddelen per therapeutisch gebied | Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme) | Aanbeveling inzake gelijktijdige toediening |
|---|---|---|
| ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN | | |
| didanosine/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Geen dosisaanpassing noodzakelijk. |
| didanosine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| didanosine/zidovudine | Interactie niet onderzocht. | |
| stavudine/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Combinatie niet aanbevolen. |
| stavudine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| stavudine/zidovudine | <i>In-vitro</i> antagonisme van anti-hiv-activiteit tussen stavudine en zidovudine zou kunnen leiden tot een verminderde werkzaamheid van beide geneesmiddelen. | |
| GENEESMIDDELEN TEGEN INFECTIES | | |
| atovaquon/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. |
| atovaquon/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| atovaquon/zidovudine (tweemaal daags 750 mg met voedsel/ driemaal daags 200 mg) | Zidovudine AUC↑33% Atovaquon AUC ↔ | |
| claritromycine/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Afzonderlijke toediening van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan en claritromycine met een tijdsverschil van ten minste 2 uur. |
| claritromycine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| claritromycine/zidovudine (tweemaal daags 500 mg/elke 4 uur 100 mg) | Zidovudine AUC↓12% | |

| Geneesmiddelen per therapeutisch gebied | Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme) | Aanbeveling inzake gelijktijdige toediening |
|---|---|---|
| trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Geen aanpassing van de dosis |
| trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/lamivudine (eenmaal daags 160 mg/800 mg gedurende 5 dagen/eenmalige dosis van 300 mg) | Lamivudine: AUC ↑ 40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van het organische-kationtransporteiwit) | Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2). |
| trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/zidovudine | Interactie niet onderzocht. | Wanneer gelijktijdige toediening met co-trimoxazol aangewezen is, moeten de patiënten klinisch worden gecontroleerd. Hoge doses trimethoprim/sulfamethoxazol voor de behandeling van <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie (PCP) en toxoplasmose zijn niet onderzocht en moeten worden vermeden. |
| ANTIMYCOTICA | | |
| fluconazol/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van intoxicatie door zidovudine (zie rubriek 4.8). |
| fluconazol/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| fluconazol/zidovudine (eenmaal daags 400 mg/driemaal daags 200 mg) | Zidovudine AUC ↑ 74% (UGT-remming) | |
| GENEESMIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIA | | |
| rifampicine/abacavir | Interactie niet onderzocht. Mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie. | Onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen. |
| rifampicine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | Onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen. |
| rifampicine/zidovudine (eenmaal daags 600 mg/driemaal daags 200 mg) | Zidovudine AUC ↓ 48% (UGT-inductie) | |
| ANTICONVULSIVA | | |
| fenobarbital/abacavir | Interactie niet onderzocht. Mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie. | Onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen. |
| fenobarbital/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| fenobarbital/zidovudine | Interactie niet onderzocht. Mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie. | |

| Geneesmiddelen per therapeutisch gebied | Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme) | Aanbeveling inzake gelijktijdige toediening |
|--|--|---|
| fenytoïne/abacavir | Interactie niet onderzocht. Mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie. | Onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen. Controleer fenytoïneconcentraties. |
| fenytoïne/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| fenytoïne/zidovudine | Fenytoïne AUC ↑↓ | |
| valproïnezuur/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van intoxicatie door zidovudine (zie rubriek 4.8). |
| valproïnezuur/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| valproïnezuur/zidovudine (driemaal daags 250 mg of 500 mg/driemaal daags 100 mg) | Zidovudine AUC ↑80% (UGT-remming) | |
| ANTI-HISTAMINICA (HISTAMINE H₂-RECEPTORANTAGONISTEN) | | |
| ranitidine/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Geen dosisaanpassing noodzakelijk. |
| ranitidine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Ranitidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden via het renale organische-kationtransportsysteem. | |
| ranitidine/zidovudine | Interactie niet onderzocht. | |
| cimetidine/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Geen dosisaanpassing noodzakelijk. |
| cimetidine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Cimetidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden via het renale organische-kationtransportsysteem. | |
| cimetidine/zidovudine | Interactie niet onderzocht. | |

| Geneesmiddelen per therapeutisch gebied | Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme) | Aanbeveling inzake gelijktijdige toediening |
|---|---|--|
| CYTOTOXISCHE MIDDELEN | | |
| cladribine/lamivudine | Interactie niet onderzocht. <i>In vitro</i> 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). |
| OPIOÏDEN | | |
| methadon/abacavir (eenmaal daags 40 tot 90 mg gedurende 14 dagen/ eenmalige dosis van 600 mg, daarna tweemaal daags 600 mg gedurende 14 dagen) | Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Methadon: CL/F ↑22% | Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van intoxicatie door zidovudine (zie rubriek 4.8) Dosisaanpassing bij methadon onwaarschijnlijk bij het merendeel van de patiënten; soms kan hertitratie van methadon noodzakelijk zijn. |
| methadon/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| methadon/zidovudine (eenmaal daags 30 tot 90 mg/elke 4 uur 200 mg) | Zidovudine AUC ↑43% Methadon AUC ↔ | |
| RETINOÏDEN | | |
| retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/abacavir | Interactie niet onderzocht. Mogelijkheid op interactie gezien de gemeenschappelijke eliminatieroute via alcoholdehydrogenase. | Onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor dosisaanpassing te doen. |
| retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/lamivudine Geen geneesmiddelinteractiestudies. | Interactie niet onderzocht. | |
| retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/zidovudine | Interactie niet onderzocht. | |
| URICOSURICUM | | |
| probenecide/abacavir | Interactie niet onderzocht. | Aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van intoxicatie door zidovudine (zie rubriek 4.8) |
| probenecide/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| probenecide/zidovudine (viermaal daags 500 mg/driemaal daags 2 mg/kg) | Zidovudine AUC ↑106% (UGT-remming) | |

| Geneesmiddelen per therapeutisch gebied | Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme) | Aanbeveling inzake gelijktijdige toediening |
|---|---|--|
| DIVERSEN | | |
| ethanol/abacavir (enkele dosis van 0,7 g/kg/enkele dosis van 600 mg) | Abacavir: AUC ↑41% Ethanol: AUC ↔ (remming van alcoholdehydrogenase) | Geen dosisaanpassing noodzakelijk. |
| ethanol/lamivudine | Interactie niet onderzocht. | |
| ethanol/zidovudine | 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% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55% | Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan 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

Een verergering van anemie door ribavirine is gemeld toen zidovudine deel uitmaakte van de behandeling van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog verklaard moet worden. Gelijktijdig gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er kan overwogen worden om zidovudine in een antiretrovirale combinatietherapie te vervangen als dat al is vastgesteld. Dit zou vooral belangrijk kunnen zijn bij patiënten bij wie in het verleden anemie door zidovudine is opgetreden.

november 2023

Gelijktijdige behandeling, en in het bijzonder acute behandeling, met potentieel nefrotoxische of myelosuppressieve geneesmiddelen (bijvoorbeeld systemisch toegediend pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-trimoxazol, amfotericine, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine en doxorubicine) kan eveneens leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen door zidovudine (zie rubriek 4.8). Als gelijktijdige behandeling met abacavir/lamivudine/zidovudine en een van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, moet extra zorgvuldigheid worden betracht bij het controleren van de nierfunctie en de hematologische parameters, en dient indien nodig de dosis van een of meerdere geneesmiddelen te worden verlaagd.

Beperkte gegevens uit klinisch onderzoek duiden niet op een significant verhoogd risico op bijwerkingen door zidovudine in combinatie met co-trimoxazol (zie de interactie-informatie hierboven over lamivudine en co-trimoxazol), pentamidineverneveling, pyrimethamine en aciclovir in doses gebruikt voor profylaxe.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verlagen 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. In dit geval is aangetoond dat het gebruik van zidovudine door zwangere vrouwen, met vervolgbehandeling van hun pasgeboren kinderen, de mate van hiv-overdracht van moeder op foetus vermindert. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan tijdens de zwangerschap. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die de afzonderlijke werkzame stoffen abacavir, lamivudine en zidovudine gecombineerd hebben gebruikt, duidt niet op toxiciteit die leidt tot misvormingen (meer dan 300 resultaten uit blootstelling tijdens het eerste trimester). Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die lamivudine of zidovudine gebruikten, duidt niet op toxiciteit die leidt tot misvormingen (meer dan 3.000 resultaten uit blootstelling tijdens het eerste trimester, waarvan meer dan 2.000 resultaten blootstelling aan zowel lamivudine als zidovudine betrof). Een matige hoeveelheid gegevens (meer dan 600 resultaten uit het eerste trimester) duidt niet op toxiciteit die leidt tot misvormingen bij abacavir. Op basis van deze matige hoeveelheid gegevens is het risico op misvormingen bij de mens onwaarschijnlijk.

De werkzame stoffen in Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan kunnen cellulaire DNA-replicatie remmen. Van zidovudine is in één dieronderzoek aangetoond dat het transplacentair carcinogeen is. Van abacavir is aangetoond dat het carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Bij patiënten met hepatitis als co-infectie die worden behandeld met lamivudine-bevattende geneesmiddelen zoals Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan en die vervolgens zwanger worden, moet rekening worden gehouden met de kans dat de hepatitis terugkomt wanneer de lamivudine wordt gestaakt.

Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotideanaloga is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er werden gevallen van mitochondriale disfunctie gemeld bij hiv-negatieve zuigelingen die in de baarmoeder en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleosideanaloga (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

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

Gebaseerd op meer dan 200 moeder/kind koppels die behandeld werden voor hiv zijn de serum concentraties van lamivudine in kinderen van moeder die behandeld werden voor hiv en die borstvoeding kregen erg laag (<4% van de moeder serum concentraties) en daalden progressief tot niet detecteerbare niveaus wanneer de

november 2023

kinderen die borstvoeding kregen een leeftijd van 24 weken bereikten. Er zijn gegevens beschikbaar over de veiligheid van abacavir en lamivudine wanneer toegediend aan babies die minder dan 3 maanden oud waren.

Na toediening van een enkele dosis van 200 mg zidovudine aan hiv-geïnfecteerde vrouwen was de gemiddelde concentratie van zidovudine gelijk in de moedermelk en in het serum.

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

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft aangetoond dat noch abacavir, noch lamivudine, noch zidovudine enig effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er is van zidovudine aangetoond dat het bij mannen geen effect heeft op het aantal, de morfologie en de motiliteit van de zaadcellen.

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 machines te bedienen. Met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan moet rekening worden gehouden met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen van een patiënt om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van abacavir, lamivudine en zidovudine alleen of in combinatie tijdens behandeling van hiv-ziekte. Omdat Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan abacavir, lamivudine en zidovudine bevat, kunnen de bijwerkingen die gepaard gaan met deze bestanddelen worden verwacht.

Tabel met de bijwerkingen die zijn gemeld bij de afzonderlijke stoffen

De bijwerkingen die zijn gemeld bij abacavir, lamivudine en zidovudine worden vermeld in tabel 2 naar lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Zorgvuldigheid dient te worden betracht bij het uitsluiten van de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie als een van deze symptomen optreedt.

november 2023

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn gemeld bij de afzonderlijke bestanddelen van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan

| Abacavir | Lamivudine | Zidovudine |
|--|---|---|
| BELANGRIJK: raadpleeg voor informatie over overgevoeligheid voor abacavir de onderstaande informatie onder ‘Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen’ | | |
| Overgevoeligheid voor abacavir | | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | |
| | <p><i>Soms:</i> neutropenie, anemie (beide soms ernstig), trombocytopenie</p> <p><i>Zeer zelden:</i> PRCA (pure red cell aplasia)</p> | <p><i>Vaak:</i> anemie, neutropenie en leukopenie</p> <p><i>Soms:</i> trombocytopenie en pancytopenie met beenmerghypoplasie</p> <p><i>Zelden:</i> PRCA</p> <p><i>Zeer zelden:</i> aplastische anemie</p> |
| Immuunsysteemaandoeningen | | |
| <i>Vaak:</i> overgevoeligheid | | |
| Stofwisselings- en voedingsstoornissen | | |
| <p><i>Vaak:</i> anorexia</p> <p><i>Zeer zelden:</i> lactaatacidose</p> | <i>Zeer zelden:</i> lactaatacidose | <i>Zelden:</i> anorexia, lactaatacidose zonder hypoxemie |
| Psychische stoornissen | | |
| | | <i>Zelden:</i> angst, depressie |
| Zenuwstelselaandoeningen | | |
| <i>Vaak:</i> hoofdpijn | <p><i>Vaak:</i> hoofdpijn, slaperigheid</p> <p><i>Zeer zelden:</i> perifere neuropathie (paresthesieën)</p> | <p><i>Zeer vaak:</i> hoofdpijn</p> <p><i>Vaak:</i> duizeligheid</p> <p><i>Zelden:</i> slaperigheid, paresthesie, slaperigheid, verlies van mentale scherpheid, convulsies</p> |
| Hartaandoeningen | | |
| | | <i>Zelden:</i> cardiomyopathie |

| Abacavir | Lamivudine | Zidovudine |
|---|---|--|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | |
| | <i>Vaak:</i> hoesten, neusklachten | <i>Soms:</i> dyspneu <i>Zelden:</i> hoesten |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | |
| <i>Vaak:</i> misselijkheid, braken, diarree <i>Zelden:</i> pancreatitis | <i>Vaak:</i> misselijkheid, braken, buikpijn, diarree <i>Zelden:</i> stijgingen van serumamylase, pancreatitis | <i>Zeer vaak:</i> misselijkheid <i>Vaak:</i> misselijkheid, buikpijn en diarree <i>Soms:</i> winderigheid <i>Zelden:</i> pigmentatie van het mondslijmvlies, smaakstoornis, dyspepsie, pancreatitis |
| Lever- en galaandoeningen | | |
| | <i>Soms:</i> tijdelijke stijgingen van de leverenzymen (ASAT, ALAT) <i>Zelden:</i> hepatitis | <i>Vaak:</i> verhoogde leverenzymen en bilirubineconcentraties in het bloed <i>Zelden:</i> leverstoornissen zoals ernstige hepatomegalie met steatose |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | |
| <i>Vaak:</i> uitslag (zonder systemische symptomen) <i>Zeer zelden:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse | <i>Vaak:</i> uitslag, haaruitval | <i>Soms:</i> uitslag en pruritus <i>Zelden:</i> nagel en huidpigmentatie, urticaria en zweten |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | |
| | <i>Vaak:</i> gewrichtspijn, spieraandoeningen <i>Zelden:</i> rabdomyolyse | <i>Vaak:</i> spierpijn <i>Soms:</i> myopathie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | |
| | | <i>Zelden:</i> regelmatig plassen |

| Abacavir | Lamivudine | Zidovudine |
|---|--|--|
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | |
| | | <i>Zelden:</i> gynaecomastie |
| Algemene aandoeningen en toedieningplaatsstoornissen | | |
| <i>Vaak:</i> koorts, lethargie, vermoeidheid | <i>Vaak:</i> vermoeidheid, malaise, koorts | <i>Vaak:</i> malaise <i>Soms:</i> koorts, gegeneraliseerde pijn en asthenie <i>Zelden:</i> rillingen, pijn op de borst en griepachtig syndroom |

Veel van de in de tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (misselijkheid, braken, diarree, koorts, lethargie, huiduitslag) bij patiënten met een overgevoeligheid voor abacavir. Daarom dienen patiënten met één van deze symptomen zorgvuldig onderzocht te worden op de aanwezigheid van deze (zie rubriek 4.4). Zeer zelden zijn gevallen gemeld van erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, waarbij overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen dient het gebruik van abacavir bevattende geneesmiddelen definitief te worden gestaakt.

Beschrijving van de 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.

| | |
|----------------------------------|--|
| <i>Huid</i> | Huiduitslag (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel) |
| <i>Gastro-intestinaal</i> | Misselijkheid, braken, diarree, pijn in de buik, zweren in de mond |
| <i>Respiratoir</i> | Dyspneu, hoesten, keelpijn, shocklong (ARDS), respiratoire insufficiëntie |
| <i>Overige</i> | Koorts, lethargie, malaise, oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis |
| <i>Neurologisch/ Psychiatrie</i> | Hoofdpijn, paresthesieën |
| <i>Hematologisch</i> | Lymfopenie |
| <i>Lever/pancreas</i> | 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 overgevoelighedsreacties verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn en waren in zeldzame gevallen fataal.

Het opnieuw starten van abacavir na een overgevoelighedsreactie op abacavir leidt tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende overgevoelighedsreactie 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 overgevoelighedsreactie (zie hierboven) hadden; en in zeer zeldzame gevallen zijn ook overgevoelighedsreacties gezien wanneer de therapie werd hervat bij patiënten die geen voorafgaande symptomen van een overgevoelighedsreactie hadden (patiënten van wie voordien werd gedacht dat ze abacavir verdroegen).

Hematologische bijwerkingen met zidovudine

Anemie, neutropenie en leukopenie kwamen vaker voor bij hogere doses (1.200 tot 1.500 mg/dag) en bij patiënten in een gevorderd stadium van hiv-ziekte (vooral bij beenmerginsufficiëntie voor de aanvang van de behandeling) en met name bij patiënten met CD4-celwaarden < 100/mm³. Dosisverlaging of staken van de behandeling kan dan nodig worden (zie rubriek 4.4). De anemie kan bloedtransfusies noodzakelijk maken.

De incidentie van neutropenie was eveneens hoger bij patiënten die aan het begin van de behandeling met zidovudine een gering aantal neutrofielen, een laag hemoglobineconcentratie en een lage vitamine-B₁₂-spiegel hadden.

Lactatacidose

Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met gevallen van lactatacidose, soms met fatale afloop, doorgaans gepaard met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose (zie rubriek 4.4).

Lipoatrofie

De behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. Patiënten die abacavir/lamivudine/zidovudine krijgen, moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van lipoatrofie en moet hiernaar gevraagd worden. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met abacavir/lamivudine/zidovudine niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Metabolische parameters

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij hiv-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 gemeld dat die in een setting van immuunreactivering kunnen optreden. De gemelde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel, en deze ziekten 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, hiv-ziekte in een gevorderd stadium of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met abacavir/lamivudine/zidovudine. Er zijn geen specifieke symptomen of tekenen vastgesteld na acute overdosering met abacavir, zidovudine of lamivudine, behalve die worden genoemd als bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet, waar nodig, ondersteunende standaardbehandeling worden ingezet. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis, ook al is dat niet onderzocht. Hemodialyse en peritoneale dialyse blijken op de eliminatie van zidovudine een beperkt effect te hebben, maar bevorderen wel de eliminatie van de glucuronidemetaboliet. Het is niet bekend of abacavir kan worden verwijderd door middel van peritoneale dialyse of hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR04.

Werkingsmechanisme: abacavir, lamivudine en zidovudine zijn allemaal NRTI's, en potente en selectieve remmers van hiv-1 en hiv-2. Deze drie geneesmiddelen worden opeenvolgend gemetaboliseerd door intracellulaire kinasen tot de respectievelijke 5'-trifosfaten (TP). Lamivudine-TP, carbovir-TP (de werkzame trifosfaatvorm van abacavir) en zidovudine-TP zijn substraten en competitieve remmers van reverse-transcriptase (RT) van hiv. Hun belangrijkste werkingsmechanisme berust echter op incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, hetgeen uiteindelijk leidt tot ketenbeëindiging. Abacavir-, lamivudine- en zidovudinetrifosfaten hebben een substantieel lagere affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercellen.

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

In vitro resistentie

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 de virale RT.

Abacavirresistente hiv-1-isolaten werden *in vitro* geselecteerd en zijn in verband gebracht met specifieke genotypische veranderingen in het RT-codongebied (codons M184V, K65R, L74V en Y115F). Virale resistentie tegen abacavir ontwikkelt zich *in vitro* relatief langzaam, en er zijn meerdere mutaties nodig voor een klinisch relevante toename in EC₅₀ ten opzichte van het wild-type virus.

In vivo resistentie (niet eerder behandelde patiënten)

november 2023

De M184V- of M184I-varianten ontstaan bij hiv-1-patiënten die worden behandeld met lamivudinebevattende antiretrovirale therapie. De meeste patiënten, bij wie sprake was van virologisch falen van behandeling met abacavir in een pivotale klinische studie met vaste-dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine, vertoonden geen aan NRTI gerelateerde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (15%), of alleen M184V- of M184I- selectie (78%). De totale selectiefrequentie voor M184V of M184I was hoog (85%), en er werd geen selectie waargenomen van L74V, K65R of Y115F (zie tabel). Er werden ook TAM's (thymidine analogue mutations), die door zidovudine (ZDV) worden geselecteerd, aangetroffen (8%).

| Therapie | Abacavir + vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine |
|--|--|
| Aantal proefpersonen | 282 |
| Aantal gevallen van virologisch falen | 43 |
| Aantal genotypen tijdens therapie | 40 (100 %) |
| K65R | 0 |
| L74V | 0 |
| Y115F | 0 |
| M184V/I | 34 (85 %) |
| TAM's¹ | 3 (8%) |

¹ Aantal patiënten met ≥ 1 TAM.

TAM's kunnen worden geselecteerd als thymidineanalogen zich verbinden aan abacavir. Uit een meta-analyse van zes klinische studies bleek dat TAM's niet werden geselecteerd bij behandelingen met abacavir zonder zidovudine (0/127), maar wel bij behandelingen met abacavir en het thymidineanalogon zidovudine (22/86, 26%). Daarnaast was de selectie van L74V en K65R kleiner bij gelijktijdige toediening van ZDV (K65R: zonder ZDV: 13/127, 10%; met ZDV: 1/86, 1%; L74V: zonder ZDV: 51/127, 40%; met ZDV: 2/86, 2%).

In vivo resistentie (eerder behandelde patiënten)

De M184V- of M184I-varianten ontstaan bij hiv-1-patiënten die worden behandeld met lamivudinebevattende antiretrovirale therapie, en hebben een hoge resistentie tegen lamivudine. *In-vitro*gegevens lijken erop te wijzen dat voortzetting van lamivudine bij 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 vastgesteld. De beschikbare klinische gegevens zijn zelfs bijzonder beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In elk geval verdient het instellen van gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoudsbehandeling met lamivudine. Daarom moet handhaving van lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging worden genomen wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn. Op vergelijkbare wijze veroorzaakt de aanwezigheid van TAM's resistentie tegen ZDV.

Een klinisch significante afname van de gevoeligheid voor abacavir is aangetoond in klinische isolaten van patiënten met niet-gereguleerde virale replicatie die zijn voorbehandeld met en resistent zijn tegen andere nucleosideremmers. In een meta-analyse van vijf klinische studies met 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 kwamen zelden voor ($\leq 3\%$). Logistische regressiemodellering van de voorspelde waarde van het genotype (aangepast voor uitgangswaarde van plasma-hiv-1-RNA [vRNA], CD4+-cellentelling, aantal en duur van eerdere antiretrovirale therapieën) liet zien dat de aanwezigheid van drie of meer met NRTI-resistentie geassocieerde mutaties samenging met een lagere respons in week 4 ($p=0,015$) of vier of meer mutaties in mediaanweek 24 ($p \leq 0,012$). Bovendien veroorzaakt het insertiecomplex op positie 69 of de Q151M-mutatie, die doorgaans voorkomt in combinatie met A62V, V75I, F77L en F116Y, een hoog resistentieniveau voor abacavir.

| Uitgangswaarde reverse-transcriptasemutatie | 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 met NRTI-geassocieerde mutaties | 22 | -0.82 | 32% |
| Drie met NRTI-geassocieerde mutaties | 19 | -0.30 | 5% |
| Vier of meer met NRTI-geassocieerde mutaties | 28 | -0.07 | 11% |

Fenotypische resistentie en kruisresistentie

fenotypische resistentie tegen abacavir vereist M184V met ten minste een andere door abacavir geselecteerde mutatie, of M184V met meerdere TAM's. Fenotypische kruisresistentie tegen andere NRTI's met alleen M184V- of M184I-mutatie is beperkt. Zidovudine, didanosine, stavudine en tenofovir behouden hun antiretrovirale activiteit tegen dergelijke hiv-1-varianten. De aanwezigheid van M184V met K65R veroorzaakt echter wel kruisresistentie tussen abacavir, tenofovir, didanosine en lamivudine, en de aanwezigheid van M184V met L74V veroorzaakt kruisresistentie tussen abacavir, didanosine en lamivudine. De aanwezigheid van M184V met Y115F veroorzaakt kruisresistentie tussen abacavir en lamivudine. Juist gebruik van abacavir kan in goede banen worden geleid met behulp van de huidige aanbevolen resistentiealgoritmen.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In één gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek is de combinatie abacavir, lamivudine en zidovudine vergeleken met de combinatie indinavir, lamivudine en zidovudine bij patiënten die niet eerder waren behandeld. Vanwege het hoge percentage vroegtijdige stakingen (42% van de patiënten stopte met de gerandomiseerde behandeling na week 48) kan geen definitieve conclusie getrokken worden over de equivalentie van de behandelregimes na week 48. Hoewel een gelijkwaardig antiviraal effect werd waargenomen tussen abacavir- en indinavir-bevattende behandelingen in termen van percentages 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 indinavircombinaties), waren de resultaten gunstiger voor de indinavircombinatie, 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).

ACTG5095 was een gerandomiseerd (1:1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 1.147 niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde hiv-1-patiënten waarin drie behandelingen werden vergeleken: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Na een mediane follow-upperiode van 32 weken werd aangetoond dat de drievoudige therapie met de drie nucleosiden ZDV/3TC/ABC virologisch inferieur was aan de twee andere behandelgroepen, ongeacht de uitgangswaarde van de viral load ($<$ of > 100.000 kopieën/mL), met 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 een combinatie van de vier geneesmiddelen. 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 Data Safety Monitoring Board van het onderzoek stopte op dat moment de ZDV/3TC/ABC-behandeling vanwege het hogere percentage patiënten met virologisch falen. De overgebleven groepen gingen geblindeerd verder. Na een mediane follow-upperiode van 144 weken werd 25% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC/EFV-groep en 26% uit de ZDV/3TC/EFV-groep in de categorie virologisch falen ingedeeld. Er was geen significant verschil in de tijd tot het eerste virologisch falen ($p=0,73$, Mantel-Haenszel-test) tussen beide groepen. In dit onderzoek liet de toevoeging van ABC aan ZDV/3TC/EFV geen substantieel betere 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% |

Bij niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde patiënten die werden behandeld met een combinatie van abacavir, lamivudine, zidovudine en efavirenz in een kleine, lopende, open-label pilotstudie was het deel van de patiënten met een niet-detecteerbare viral load (< 400 kopieën/mL) ongeveer 90%, waarbij 80% minder dan 50 kopieën/mL had na 24 weken behandelen.

Momenteel zijn er geen gegevens over het gebruik van abacavir/lamivudine/zidovudine bij intensief voorbehandelde patiënten, patiënten geen baat hebben bij andere therapieën of patiënten in een gevorderd ziektestadium (CD4-waarden < 50 cellen/mm³).

Hoe groot het voordeel is van deze nucleosidecombinatie bij intensief voorbehandelde patiënten zal afhangen van de aard en duur van eerdere therapie, waarvoor hiv-1-varianten met kruisresistentie tegen abacavir, lamivudine of zidovudine kunnen zijn gekozen.

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van abacavir/lamivudine/zidovudine als die tegelijkertijd met NNRTI's of PI's worden gegeven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Abacavir, lamivudine en zidovudine worden na orale toediening goed geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend abacavir, lamivudine en zidovudine bij volwassenen is respectievelijk 83%, 80 -85% en 60 -70%.

In een farmacokinetische studie met hiv-1-patiënten waren de farmacokinetische parameters van abacavir, lamivudine en zidovudine bij steady state gelijk wanneer ze werden toegediend als vaste-dosiscombinatie abacavir/lamivudine/zidovudine of als combinatietablet lamivudine/zidovudine met abacavir. De parameters waren eveneens gelijk aan de waarden verkregen in de bio-equivalentiestudie naar abacavir/lamivudine/zidovudine bij gezonde vrijwilligers.

In een bio-equivalentiestudie is de combinatietablet abacavir/lamivudine/zidovudine vergeleken met gelijktijdige toediening van tabletten abacavir 300 mg, lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg. Het effect van voedsel op de snelheid en mate van absorptie werd ook onderzocht. De combinatietablet abacavir/lamivudine/zidovudine bleek bio-equivalent met abacavir 300 mg, lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg gegeven als afzonderlijk tabletten wat betreft AUC_{0-∞} en C_{max}. Voedsel verminderde de snelheid van absorptie van abacavir/lamivudine/zidovudine (lichte verlaging C_{max} (gemiddeld 18 -32%) en verhoogde t_{max} (ongeveer 1 uur)), maar niet de mate van absorptie (AUC_{0-∞}). Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd en er worden geen voedselbeperkingen geadviseerd voor toediening van abacavir/lamivudine/zidovudine.

Bij een therapeutische dosis (tweemaal daags één combinatietablet abacavir/lamivudine/zidovudine) bij patiënten bedraagt de gemiddelde (variatiecoëfficiënt: CV) steady state C_{max} van abacavir, lamivudine en zidovudine in plasma respectievelijk 3,49 µg/mL (45%), 1,33 µg/mL (33%) en 1,56 µg/mL (83%). Overeenkomstige waarden voor C_{min} konden niet worden vastgesteld voor abacavir en waren voor lamivudine 0,14 µg/mL (70%) en voor zidovudine 0,01 µg/mL (64%). De gemiddelde (CV) AUC voor

november 2023

abacavir, lamivudine en zidovudine voor een dosisinterval van 12 uur zijn respectievelijk 6,39 µg.u/mL (31%), 5,73 µg.u/mL (31%) en 1,50 µg.u/mL (47%).

Een redelijke stijging van C_{\max} (28 %) werd waargenomen voor zidovudine bij toediening in combinatie met lamivudine. De totale blootstelling (AUC) was echter niet significant veranderd. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine. Een effect van abacavir werd waargenomen op zidovudine (C_{\max} afgenomen met 20%) en op lamivudine (C_{\max} afgenomen met 35%).

Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt dat het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van abacavir, lamivudine en zidovudine respectievelijk 0,8, 1,3 en 1,6 l/kg is. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en bindt in beperkte mate aan het voornaamste plasma-eiwit albumine (< 36% aan serumalbumine in *in-vitro* studies). De plasma-eiwitbinding van zidovudine bedraagt 34 tot 38%. Plasma-eiwitbindingstudies *in vitro* geven aan dat abacavir in therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (~ 49%) bindt aan humane plasma-eiwitten, hetgeen duidt op een geringe waarschijnlijkheid van interacties met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Interacties als gevolg van verdringing op de bindingsplaats van de receptor worden niet verwacht bij abacavir/lamivudine/zidovudine.

Gegevens laten zien dat abacavir, lamivudine en zidovudine doordringen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en liquor (CSF) bereiken. De gemiddelde verhouding CSF/lamivudine- en zidovudineconcentraties in serum 2-4 uur na orale toediening is respectievelijk ongeveer 0,12 en 0,5. De werkelijke mate waarin lamivudine in het CZS doordringt en de relatie met de klinische werkzaamheid zijn onbekend.

Studies met abacavir tonen een AUC-ratio voor CSF/plasma aan van 30-44%. Bij toediening van tweemaal daags 600 mg abacavir waren de waargenomen piekconcentraties negen maal hoger dan de IC_{50} van abacavir van 0,08 µg/mL of 0,26 µM.

Biotransformatie

Het metabolisme levert slechts een geringe bijdrage aan de eliminatie van lamivudine. Lamivudine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden als onveranderd lamivudine. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddeleninteracties met lamivudine is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de lage plasma-eiwitbinding.

Het 5'-glucuronide van zidovudine is de belangrijkste metaboliet zowel in plasma als in urine en bedraagt ongeveer 50-80% van de toegediende dosis, die via de nieren wordt uitgescheiden. Na intraveneuze toediening is aangetoond dat 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) een metaboliet van zidovudine is.

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

Eliminatie

De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/uur/kg en vindt voornamelijk in de nieren plaats (> 70%) via het organische-kationentransport. Onderzoeken met patiënten met nierinsufficiëntie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verstoorde nierfunctie. Dosisverlaging is vereist indien de creatinineklaring bij de patiënt ≤ 30 mL/min is (zie rubriek 4.2).

Uit studies met intraveneus toegediend zidovudine bleek dat de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd 1,1 uur was, en de gemiddelde systemische klaring 1,6 l/uur/kg. De renale klaring van zidovudine wordt geschat op 0,34 l/uur/kg, hetgeen erop wijst dat glomerulusfiltratie en actieve tubulaire excretie in de nieren plaatsvinden. Bij patiënten met nierfalen in een gevorderd stadium zijn de zidovudineconcentraties verhoogd.

november 2023

De gemiddelde halfwaardetijd van abacavir is ongeveer anderhalf 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 daaropvolgend uitscheiding van de metabolieten voornamelijk in de urine. De metabolieten en onveranderd abacavir vormen 83% van de toegediende abacavirdosis in de urine; de rest wordt geëlimineerd in de feces.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor abacavir, lamivudine en zidovudine afzonderlijk. Beperkte gegevens van patiënten met cirrose duiden erop dat accumulatie van zidovudine zou kunnen optreden bij patiënten met een verminderde leverfunctie vanwege een verminderde glucuronidatie. Gegevens verkregen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie laten zien dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door leverfunctiestoornissen.

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever. De farmacokinetiek van abacavir is onderzocht bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score 5-6) die werden behandeld met een enkele dosis van 600 mg; 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-AUC en een 1,58-voudige [1,22; 2,04] verhoging van de halfwaardetijd van abacavir aan. Er is geen definitieve aanbeveling voor dosisverlaging mogelijk bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie door de aanzienlijke verschillen in blootstelling aan abacavir in deze patiëntenpopulatie. Gebaseerd op de gegevens die verkregen zijn voor abacavir, wordt abacavir/lamivudine/zidovudine niet aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 5 tot 7 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/uur/kg, die voornamelijk in de nieren plaatsvindt (> 70%) via het organische-kationentransport. Onderzoeken met patiënten met nierinsufficiëntie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verstoorde nierfunctie.

Uit studies met intraveneus toegediend zidovudine bleek dat de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd 1,1 uur was, en de gemiddelde systemische klaring 1,6 l/uur/kg. De renale klaring van zidovudine wordt geschat op 0,34 l/uur/kg, hetgeen erop wijst dat glomerulusfiltratie en actieve tubulaire excretie in de nieren plaatsvinden. Bij patiënten met nierfalen in een gevorderd stadium zijn de zidovudineconcentraties verhoogd.

Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, waarbij ongeveer 2% abacavir onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierziekte is vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie. Daarom is dosisverlaging niet nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aangezien dosisaanpassingen bij lamivudine en zidovudine nodig kunnen zijn, wordt aangeraden om bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring \leq 30 mL/min) abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke bereidingen toe te dienen. Abacavir/lamivudine/zidovudine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een terminale nierziekte (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten ouder dan 65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar over behandeling met de combinatie abacavir, lamivudine en zidovudine bij proefdieren. De klinisch relevante toxicologische effecten van deze drie geneesmiddelen zijn anemie, neutropenie en leukopenie.

november 2023

Mutageniciteit en carcinogeniteit

Abacavir noch lamivudine noch zidovudine is mutageen in bacteriële tests, maar ze remmen net als andere nucleosideanaloga cellulaire DNA-replicatie bij *in-vitro* testen met zoogdieren, zoals de MLA (mouse lymphoma assay).

Lamivudine heeft bij *in-vivo* testen bij concentraties tot 40-50 maal de klinische plasmaconcentraties geen genotoxiciteit laten zien. Zidovudine liet clastogene effecten zien bij micronucleustesten met herhaalde orale doses bij muizen en ratten. In lymfocyten in het perifere bloed van AIDS- patiënten die werden behandeld met zidovudine, werd een hoger aantal chromosoombreuken waargenomen.

Een pilotstudie heeft aangetoond dat zidovudine wordt opgenomen in het nucleaire DNA van de leukocyten van volwassenen, inclusief zwangere vrouwen, die zidovudine innemen voor de behandeling van een hiv-1-infectie of ter preventie van overdracht van moeder op kind. Zidovudine werd ook opgenomen in het DNA van leukocyten uit navelstrengbloed van kinderen van met zidovudine behandelde moeders. Bij een transplacentaire-genotoxiciteitsstudie met apen werd zidovudine op zichzelf vergeleken met de combinatie zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat bij foetussen die in de baarmoeder werden blootgesteld aan doses van de combinatie, een hogere opname van nucleosideanaloga-DNA in meerdere foetale organen verdroegen. Er bleken ook aanwijzingen dat er sprake was van meer telomeerverkorting dan bij diegenen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische significantie van deze bevindingen is onbekend.

Abacavir heeft in hoge testconcentraties zowel *in vivo* als *in vitro* een zwak potentieel om chromosoombeschadigingen te veroorzaken. Daarom moeten mogelijke risico's voor de mens worden afgewogen tegen de verwachte voordelen van de behandeling.

De carcinogeniteit van een combinatie met abacavir, lamivudine en zidovudine is niet getest. In langdurige orale carcinogeniciteitsstudies met ratten en muizen heeft lamivudine geen carcinogeen potentieel laten zien. In onderzoeken naar carcinogeniteit met muizen en ratten bij orale toediening van zidovudine werden laat opkomende vaginale epitheeltumoren waargenomen. In een daaropvolgende intravaginale-carcinogeniciteitsstudie werd de hypothese bevestigd dat de vaginale tumoren het gevolg waren van langdurige blootstelling van het vaginale epitheel van de knaagdieren aan hoge concentraties niet-gemetaboliseerd zidovudine in de urine. Er werden geen andere aan zidovudine gerelateerde tumoren waargenomen bij beide geslachten van beide soorten.

Daarnaast zijn er twee transplacentaire carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd bij muizen. In een studie van het Amerikaanse nationale kanker Instituut kregen drachtige muizen de maximaal verdraagbare doses zidovudine van dag 12 tot dag 18 van de dracht toegediend. Bij het nageslacht dat werd blootgesteld aan de hoogste doses (420 mg/kg geboortegewicht) werd 1 jaar na de geboorte een verhoogde incidentie van tumoren waargenomen in de longen, lever en het vrouwelijk voortplantingssysteem.

In een tweede studie kregen muizen gedurende 24 maanden zidovudine toegediend in doses tot 40 mg/kg. Daarmee werd in de prenatale fase vanaf dag 10 van de dracht begonnen. De aan de behandeling gerelateerde bevindingen beperkten zich tot laat opkomende vaginale epitheeltumoren, die met eenzelfde incidentie en op hetzelfde moment optraden als die in de standaard carcinogeniciteitsstudie na orale toediening. De tweede studie gaf derhalve geen duidelijkheid over de transplacentaire carcinogene werking van zidovudine.

Aangezien de verhoogde incidentie van tumoren in de eerste transplacentaire-carcinogeniciteitsstudie een hypothetisch risico met zich meebrengt, is de conclusie dat dit dient te worden afgewogen tegen het bewezen therapeutisch voordeel.

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

Het merendeel van deze tumoren trad op bij de hoogste abacavirdosis van 330 mg/kg/dag bij muizen, en 600 mg/kg/dag bij ratten. De tumor in de preputiumklier vormde hierop een uitzondering: die trad op bij een

november 2023

dosis van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling bij NOEL (no effect level) bij muizen en ratten komt overeen met drie en zeven maal de verwachte systemische blootstelling bij mensen tijdens behandeling.

Hoewel 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 dosering

In toxicologiestudies werd aangetoond dat abacavir zorgt voor gewichtstoename van de lever bij ratten en apen. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische studies dat abacavir hepatotoxisch is. Bovendien is er geen auto-inductie 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 in de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is nog niet vastgesteld.

Reproductietoxicologie

Lamivudine was niet teratogeen in dieronderzoek, maar er waren aanwijzingen voor een toename in vroegtijdige embryonale letaliteit bij konijnen bij een relatief lage systemische blootstelling, vergelijkbaar met die bij de mens. Een vergelijkbaar effect werd niet waargenomen bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Zidovudine had een vergelijkbaar effect bij beide soorten, maar alleen bij zeer hoge systemische blootstelling. In een studie bij ratten veroorzaakte een voor de moeder toxische dosis zidovudine een toename van de incidentie van foetale misvormingen tijdens de organogenese, maar er waren geen aanwijzingen voor foetale misvormingen bij lagere doses.

Abacavir toonde toxiciteit voor de zich ontwikkelende embryo en foetus bij de rat aan, maar niet bij konijnen. Deze bevindingen bestonden uit afgenomen foetaal lichaamsgewicht, foetaal oedeem en een toename in skeletafwijkingen en -misvormingen, vroegtijdige intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan door deze embryofoetale toxiciteit geen conclusie worden getrokken over het teratogeen potentieel van abacavir.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten heeft aangetoond dat abacavir geen effect heeft op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen. Lamivudine en zidovudine hadden evenmin effect op de vruchtbaarheid. Er is van zidovudine aangetoond dat het bij mannen geen effect heeft op het aantal, de morfologie en de motiliteit van de zaadcellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (PH 102) (E460)
Colloïdale watervrije siliciumdioxide (E551)
Natriumzetmeelglycolaat (type A) (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Opadry groen 03B510004 bevat:
Hypromellose type 2910 (E464)
Titaniumdioxide (E171)

Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan 300 mg/150 mg/300 mg
SPC
november 2023
Macrogol 400
Indigokarmijn aluminium verflak (E132)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

RVG 113105

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen: 2 jaar

Fles: 2 jaar. De houdbaarheid nadat de fles voor het eerst is geopend, is 60 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30°C.

Fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar®/aluminiumfolie blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 30, 50x1 (toedieningsvorm), 60, 60x1 (toedieningsvorm), 90 en 120 filmomhulde tabletten

Al/Al blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 30, 50x1 (toedieningsvorm), 60, 60x1 (toedieningsvorm), 90 en 120 filmomhulde tabletten

HDPE-fles (hogedichtheidpolyetheen) met witte ondoorzichtige schroefdop van polypropyleen en afdichtingsplaatje met aluminium inductieverzegeling.

Verpakkingsgrootten: 60 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 113105

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 1 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 20 november 2023.