

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Abacavir Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg abacavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Gele, capsulevormige, filmomhulde, biconvexe tabletten met de inscriptie “H” aan de ene zijde en “A” en “26”, gescheiden door een breukgleuf, aan de andere zijde (18,50 mm x 7,30 mm).

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

De demonstratie van de voordelen van abacavir is vooral gebaseerd op resultaten van studies met behandelingsnaïeve volwassen patiënten, die combinatietherapie op basis van tweemaal daagse toediening kregen (zie rubriek 5.1).

Voor het starten van de behandeling met abacavir moet elke hiv-patiënt gescreend worden op het drager zijn van het HLA-B\*5701-allel, ongeacht het ras (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**

Abacavir Sandoz moet worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infectie. Abacavir Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Er is mogelijk een orale oplossing van abacavir beschikbaar, voor de behandeling van kinderen ouder dan 3 maanden die minder dan 14 kg wegen, of voor mensen voor wie de tabletten niet geschikt zijn.

Voor patiënten die geen tabletten 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 Abacavir Sandoz 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 Abacavir Sandoz tabletten te doseren volgens een indeling op lichaamsgewicht.

*Kinderen met een lichaamsgewicht van  $\geq 20$  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 daarna doorgaan met het innemen van de aanbevolen eenmaal daagse dosis (zoals hierboven beschreven), ongeveer om de 24 uur. 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 Abacavir Sandoz is niet nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Abacavir Sandoz wordt echter afgeraden voor 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 van patiënten met een matige 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 rubriek 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 (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 groot 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 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 met Abacavir Sandoz worden gestart. 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 bevattende middelen (bijv. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Er moet onmiddellijk met de behandeling met Abacavir Sandoz worden gestopt**, zelfs in afwezigheid van het HLA-B\*5701-allel, als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Uitstel van stoppen van de behandeling met Abacavir Sandoz na het optreden van overgevoeligheid kan leiden tot een levensbedreigende reactie.
- Nadat de behandeling met Abacavir Sandoz is gestaakt vanwege een vermoede overgevoeligheidsreactie, **mogen Abacavir Sandoz en andere geneesmiddelen met abacavir** (bijv. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nooit weer worden gestart**.
- Het opnieuw starten van een behandeling met abacavir bevattende middelen na een vermoede 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 hervatting van abacavir te voorkomen moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad, geïnstrueerd worden hun resterende abacavir-tabletten in te leveren.

#### Klinische beschrijving van overgevoeligheidsreacties op abacavir

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

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

De symptomen van 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 kregen patiënten die met abacavir waren gestopt om andere redenen dan een overgevoeligheidsreactie, ook levensbedreigende reacties 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.

#### Drievoudige nucleosidetherapie

Bij patiënten met een hoge viral load (>100.000 kopieën/ml) dient de keuze van een drievoudige combinatie met abacavir, lamivudine en zidovudine speciale aandacht te krijgen (zie rubriek 5.1). Er is een hoge mate van virologisch falen en optreden van resistentie gemeld in een vroeg stadium wanneer abacavir werd gecombineerd met tenofoviridisoproxilfumaraat en lamivudine in een eenmaal daags doseringsregime.

#### Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van abacavir is niet vastgesteld bij patiënten met ernstig onderliggend leverlijden. Abacavir wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antiretrovirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er aanwijzingen zijn voor een verergering van de leverziekte bij deze patiënten, moet onderbreken of staken van de behandeling worden overwogen.

#### Patiënten met co-infectie met het chronische 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 voor hepatitis B of C, wordt verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

#### Nierinsufficiëntie

Abacavir Sandoz mag niet worden gegeven aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### 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 overgebleven 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 ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Osteonecrose

Hoewel men ervan uitgaat 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 abacavir of andere antiretrovirale therapie krijgen, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van deze met hiv geassocieerde ziekten.

### Transmissie

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht substantieel vermindert, verdwijnt dat risico niet geheel. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

### Myocardinfarct

In observationele studies is een verband aangetoond tussen het optreden van een myocardinfarct en het gebruik van abacavir. De onderzochte patiënten waren voornamelijk eerder behandeld met antiretrovirale therapie. Gegevens uit klinische studies lieten een beperkt aantal myocardinfarcten zien en konden een kleine risicotoename niet uitsluiten. In totaliteit vertonen de beschikbare gegevens uit de observationele studies en uit gerandomiseerde studies enige inconsequenties, waardoor een causaal verband tussen abacavirbehandeling en het risico op het optreden van een myocardinfarct kan worden bevestigd noch weerlegd. Tot op heden is er geen algemeen aanvaard biologisch mechanisme dat een mogelijke risicotoename kan verklaren. Bij het voorschrijven van Abacavir Sandoz dient actie te worden genomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals roken, hypertensie en hyperlipidemie) zoveel mogelijk te minimaliseren.

### Abacavir Sandoz bevat natrium

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Uitgaande van de resultaten van *in vitro* experimenten en de belangrijkste bekende metaboliseroutes van abacavir, is de kans op P450-gemedieerde geneesmiddelinteracties van abacavir met andere geneesmiddelen gering. P450 speelt geen belangrijke rol bij het metabolisme van abacavir en abacavir remt het metabolisme via CYP3A4 niet. Ook blijkt abacavir *in vitro* in klinisch relevante concentraties CYP3A4-, CYP2C9- of CYP2D6-enzymen niet te remmen. Inductie van het levermetabolisme is in klinische studies niet waargenomen. Daarom is er een geringe kans op interacties met antiretrovirale proteaseremmers 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 enzyminduceerders 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 geneesmiddelmetaboliserende enzymen kan daarom niet worden uitgesloten. Patiënten die worden behandeld met methadon en abacavir, moeten worden gecontroleerd op de aanwezigheid van ontwenningssverschijnselen die een onderdosering aangeven; 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.

#### **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 gebleken voor de ontwikkelende embryo's en foetussen bij ratten, maar niet bij konijnen (zie rubriek 5.3). Het is aangetoond dat abacavir carcinogeen is in diersystemen (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 zijn metabolieten 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 een risico op misvormingen bij de mens onwaarschijnlijk.

##### *Mitochondriale disfunctie*

Voor nucleoside- en nucleotideanalogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meerdere 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 nucleosideanalogen (zie rubriek 4.4).

##### Borstvoeding

Abacavir en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van abacavir toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden. Het wordt geadviseerd dat met hiv geïnficeerde vrouwen hun baby onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven teneinde 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 naar de effecten van abacavir 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 abacavir, 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 of meer van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4).

Zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld waarin overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten, definitief worden gestaakt.

Niet veel bijwerkingen zijn een reden geweest om de behandeling te staken. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: 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 ( $< 1/10.000$ ).

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* anorexia

*Zeer zelden:* lactatacidose

##### 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 overgevoelighedsreactie worden hieronder opgesomd. Deze werden geïdentificeerd ofwel in klinische studies ofwel in de postmarketing surveillance. De reacties die gemeld zijn **bij ten minste 10%** van de patiënten met een overgevoelighedsreactie zijn vetgedrukt weergegeven.

Vrijwel alle patiënten die overgevoelighedsreacties 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>	<b>Huiduitslag</b> (gewoonlijk maculopapulair of urticarueel)
<i>Gastro-intestinaal</i>	<b>Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn</b> , zweren in de mond
<i>Respiratoir</i>	<b>Dyspneu, hoesten</b> , keelpijn, shocklong (ARDS), respiratoire insufficiëntie
<i>Andere</i>	<b>Koorts, lethargie, malaise</b> , oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxie
<i>Neurologisch/Psichiatrie</i>	<b>Hoofdpijn</b> , paresthesieën
<i>Hematologisch</i>	Lymfopenie
<i>Lever/pancreas</i>	<b>Verhoogde leverfunctiewaarden</b> , hepatitis, leverfalen
<i>Spier- en skeletstelsel</i>	<b>Myalgie</b> , zelden myolysis, artralgie, verhoogd creatinefosfokinase
<i>Urologie</i>	Verhoogd creatinine, nierfalen

De symptomen die gepaard gaan 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 (d.w.z. 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 overgebleven opportunistische infecties voordoen. Ook van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) is gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

### Osteonecrose

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

### Veranderingen in laboratoriumwaarden

In gecontroleerde klinische studies traden abnormale laboratoriumwaarden gerelateerd aan abacavir soms op, waarbij geen verschillen in incidentie werden waargenomen tussen de met abacavir behandelde patiënten en de controlegroepen.

### Pediatrische patiënten

1.206 Met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten met een 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 veiligheidsproblemen vastgesteld bij pediatriche patiënten die een- of tweemaal daags een dosis 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Enkelvoudige doses abacavir tot 1.200 mg en dagelijkse doses tot 1.800 mg zijn toegediend aan patiënten in klinisch onderzoek. Er werden geen andere bijwerkingen gemeld dan die gemeld 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 voor 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 en nucleotide 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 metabooliet, 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, wat leidt tot 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 zijn *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 van de EC<sub>50</sub> ten opzichte van het “wild-type” virus te bereiken.

### *In vivo resistentie (therapienaïeve patiënten)*

Isolaten van de meeste patiënten die in pivotale 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 <sup>1</sup>	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%) <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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  $\geq 1$  thymidine-analagonmutaties (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 door regimes met abacavir zonder zidovudine (0/127), maar wel door regimes die abacavir en het thymidine-analagon 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 waren met en resistent waren 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 ( $\leq 3\%$ ). Berekende regressiemodellering van de predictieve waarde voor genotype (gecorrigeerd voor plasma hiv-1 RNA [vRNA] op uitgangsniveau, aantal CD4+ cellen, aantal 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 ( $p\leq 0,012$ ). Bovendien veroorzaakt aminozuurininsertie op positie 69 of de Q151M mutatie, die normaal gesproken voorkomt in combinatie met A62V, V75I, F77L en F116Y, een hoog resistentieniveau voor abacavir.

Reverse-transcriptase mutatie op uitgangsniveau	Week 4 (n = 166)		
	n	Mediane verandering vRNA ( $\log_{10}$ kopieën/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. De aanwezigheid van M184V met K65R bewerkstelligt echter 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. Voor passend gebruik van abacavir kunnen de actuele aangeraden resistentiealgoritmen als richtlijn dienen.

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het bewijs voor de meerwaarde van abacavir is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van studies uitgevoerd bij volwassen patiënten die niet eerder met antiretrovirale middelen waren behandeld, waarbij een doseringsschema van tweemaal daags 300 mg abacavir in combinatie met zidovudine en lamivudine werd gehanteerd.

#### *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 abacavir, lamivudine en zidovudine vergeleken met de combinatie indinavir, lamivudine en zidovudine. Vanwege het hoge percentage vroegtijdige beëindiging (42% van de patiënten had na 48 weken de gerandomiseerde behandeling gestopt) kan geen definitieve conclusie getrokken worden over de equivalentie van de behandelregimes na 48 weken. Hoewel een gelijkwaardig antiviraal effect werd gezien tussen de abacavir en indinavir bevattende regimes wat betreft aantal patiënten met niet-detecteerbare viral load ( $\leq 400$  kopieën/ml; intention-to-treat analyse (ITT), 47% versus 49%; as-treated analyse (AT), 86% versus 94% voor respectievelijk de abacavir- en de indinavir-combinatie), zijn de resultaten gunstiger voor de indinavir-combinatie, vooral 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-geïnfekteerde, 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  $\leq 50$  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 groepen 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). Beide analyses waren echter compatibel met een conclusie van non-inferioriteit tussen de beide behandelingsgroepen.

ACTG5095 was een gerandomiseerde (1:1:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die bij 1.147 antiretroviraalnaïeve, hiv-1-geïnfekteerde volwassenen drie 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 bleek de drievoudige therapie met de drie nucleosides ZDV/3TC/ABC virologisch inferieur te zijn 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, 16% uit de ZDV/3TC/EFV-groep en 13% uit de groep met combinatie van vier middelen. In week 48 waren de percentages patiënten met hiv RNA  $< 50$  kopieën/ml 63%, 80% en 86% voor respectievelijk de ZDV/3TC/ABC-, de ZDV/3TC/EFV- en de ZDV/3TC/ABC/EFV-groep. De "Data Safety Monitoring Board" van dit onderzoek stopte op dat moment de ZDV/3TC/ABC-groep 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 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 in periode tot het eerste virologisch falen ( $p=0,73$ , log-rank test). In deze studie gaf de toevoeging van ABC aan ZDV/3TC/EFV geen significant verbeterde werkzaamheid.

		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 door de viral load te verlagen (mediane verandering 0,44 log<sub>10</sub> 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 kruisresistentie voor abacavir.

*Eenmaal daagse toediening (600 mg):*

- *Therapienaïeve volwassenen*

Het eenmaal daagse toedieningsschema 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 ofwel tweemaal daags 300 mg abacavir 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 toedieningsschema'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 schema. Dit mogelijke verschil is klein genoeg om een algemene conclusie van non-inferioriteit van eenmaal daags abacavir ten opzichte van tweemaal daags abacavir te trekken.

Er was een lage, vergelijkbare totale incidentie van virologisch falen (viral load >50 kopieën/ml) in de eenmaal daagse en in de tweemaal daagse toedieningsgroep (respectievelijk 10% en 8%). In het kleine monster voor genotypische analyse was een trend te zien naar een hoger aantal NRTI-geassocieerde mutaties in het eenmaal daagse versus het tweemaal daagse toedieningsschema van abacavir. Er konden geen harde conclusies worden getrokken vanwege de beperkte gegevens die deze studie opleverde. Langetermijngegevens van abacavir toegediend in een eenmaal daags toedieningsregime (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 vaste-dosiscombinatie abacavir/lamivudine (VDC) eenmaal daags ofwel 300 mg abacavir tweemaal daags samen met eenmaal daags 300 mg lamivudine, beide in combinatie met tenofovir en een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten laten zien dat de VDC-groep non-inferieur is aan de tweemaal daagse abacavirgroep, gebaseerd op vergelijkbare reducties van hiv-1 RNA gemeten als gemiddeld oppervlak onder de curve minus de baseline (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kopieën/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> kopieën/ml respectievelijk, 95% BI -0,13; 0,38). De proporties 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). Maar omdat er slechts matig ervaren patiënten in deze studie waren opgenomen met een onevenwichtigheid in de uitgangswaarde voor viral load in de verschillende groepen, dienen deze resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

In studie ESS30008 werden 260 patiënten met virologische suppressie op een eerstelijns behandelingschema bestaande uit 300 mg abacavir en 150 mg lamivudine, beide tweemaal daags toegediend en een PI of een NNRTI, gerandomiseerd om ofwel deze behandeling voort te zetten ofwel over te stappen op abacavir /lamivudine VDC met een PI of een NNRTI gedurende 48 weken. De resultaten laten zien dat de VDC-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 abacavir in een aantal verschillende combinatietherapieën met meerdere geneesmiddelen zijn 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 als abacavir werd toegediend aan patiënten met het AIDS-dementie-complex.

#### Pediatrische patiënten:

Binnen een gerandomiseerde, multicenter, gecontroleerde studie van met hiv geïnfecteerde pediatrie patiënten werd een gerandomiseerde vergelijking gemaakt van een regime met eenmaal daags vs. tweemaal daags toediening van abacavir en lamivudine. 1.206 pediatrie patiënten met een leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud werden toegelaten tot de ARROW studie (COL105677) en kregen een dosering volgens een indeling op lichaamsgewicht gebaseerd op aanbevelingen uit de behandelrichtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Na 36 weken behandeling met een regime van tweemaal daags toediening van abacavir en lamivudine 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 dient te 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 in week 48 en week 96 bij de eenmaal daags versus de tweemaal daags abacavir + lamivudine randomisering in ARROW (waargenomen analyse)**

	<b>Tweemaal daags N (%)</b>	<b>Eenmaal daags N (%)</b>
<b>Week 0 (na ≥36 weken behandeling)</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riscoververschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-4,8% (95% BI -11,5% tot +1,9%), p=0,16	
<b>Week 48</b>		

Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riscoververschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-1,6% (95% BI -8,4% tot +5,2%), p=0,65	
<b>Week 96</b>		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopieën/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riscoververschil (eenmaal daags-tweemaal daags)	-2,3% (95% BI -9,3% tot +4,7%), p=0,52	

Van de groep met eenmaal daags toegediend abacavir + lamivudine werd aangetoond dat deze non-inferieur is aan de tweemaal daagse groep op basis van de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van -12%, voor het primaire eindpunt van <80 kopieën/ml in week 48 en in week 96 (secundaire eindpunt) en voor alle andere geteste drempels (<200 kopieën/ml, <400 kopieën/ml, <1.000 kopieën/ml), die alle ruim binnen deze non-inferioriteitsmarge vielen. Analyse van subgroepen die getest werden op heterogeniteit van eenmaal vs. tweemaal daags toonde geen significant effect aan van 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  $\leq 400$  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  $\leq 50$  hiv-1 RNA kopieën/ml (respectievelijk 53%, 42% en 28%, p=0,07).

In een farmacokinetische studie (PENTA 15) gingen vier kinderen jonger dan 12 maanden oud die virologisch onder controle waren, over van tweemaal daags abacavir plus lamivudine drank naar een eenmaal daags regime. Drie patiënten hadden een ondetecteerbare viral load en één kind had een plasma hiv-RNA van 900 kopieën/ml in week 48. Bij deze patiënten werden geen veiligheidsrisico's waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Abacavir wordt snel en goed geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend abacavir bij volwassenen bedraagt ongeveer 83%. Na orale toediening bedraagt de gemiddelde tijd tot het bereiken van de maximale serumconcentratie ( $t_{max}$ ) 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 respectievelijk ongeveer 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30%) en 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99%). De gemiddelde (CV) AUC tijdens een doseringsinterval van 12 uur was 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (29%), vergelijkbaar met een dagelijkse AUC van ongeveer 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ . De  $C_{max}$  voor de drank is iets hoger dan voor de tablet. Na een dosis van 600 mg abacavir tabletten was de gemiddelde (CV)  $C_{max}$  van abacavir ongeveer 4,26  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (28%) en de gemiddelde (CV) AUC $_{\infty}$  was 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (21%).



Voedsel vertraagde de opname en verlaagde de  $C_{max}$  maar had geen effect op plasmaconcentraties (AUC). Daarom kan abacavir 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 klinische effect verandert. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens en gaat uit van de aanname dat de patiënt de tabletten voor de volle 100% fijnmaakt en vermenkt en onmiddellijk inneemt.

#### Distributie

Na intraveneuze toediening was het schijnbare verdelingsvolume ongeveer 0,8 l/kg. Dit duidt erop dat abacavir gemakkelijk doordringt in de lichaamweefsels.

Studies bij met hiv geïnfekteerde patiënten hebben een goede penetratie van abacavir in de CSV laten zien, met een concentratieverhouding CSV:plasma AUC 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, wat duidt op een geringe waarschijnlijkheid van interacties met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

#### Biotransformatie

Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door 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 van 300 mg abacavir tweemaal daags is er geen sprake van significante accumulatie van abacavir. Eliminatie van abacavir vindt plaats via levermetabolisme met daaropvolgende 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.

#### Intracellulaire farmacokinetiek

In een studie met 20 hiv-geïnfekteerde patiënten die behandeld werden met tweemaal daags 300 mg abacavir, waarvan slechts een 300 mg dosis genomen werd voorafgaand aan de monsterafnameperiode van 24 uur, bereikte de geometrische gemiddelde terminale carbovir-TP intracellulaire halfwaardetijd steady-state op 20,6 uur, vergeleken met de geometrische gemiddelde abacavir halfwaardetijd in plasma in deze studie van 2,6 uur. In een cross-overstudie bij 27 hiv-geïnfekteerde 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-geïnfekteerde patiënten. Daarnaast zijn de werkzaamheid en de veiligheid van eenmaal daags toegediend abacavir aangetoond in een pivotale 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 licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 5-6) die een enkele dosis van 600 mg ontvingen; de mediane (bereik) AUC-waarde was 24,1 (10,4 tot 54,8) µg.u/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 eliminatiehalfwaardetijd van abacavir aan. Er is geen definitieve aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met 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 door de lever, en ongeveer 2% wordt onveranderd 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 dosisaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Uitgaande van de beperkte ervaring moet abacavir 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 tabletformulering toegediend aan kinderen. Er is aangetoond dat de plasma-abacavirblootstelling gelijk is voor beide formuleringen indien ze in dezelfde dosis worden toegediend. Kinderen die de abacavir drank krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime, bereiken een plasma-abacavirblootstelling die vergelijkbaar is met die van volwassenen. Kinderen die abacavir tabletten krijgen volgens het aanbevolen doseringsregime, bereiken een hogere plasma-abacavirblootstelling 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 abacavir bij baby's jonger dan 3 maanden aan te bevelen. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn, wijzen erop dat een dosis van 2 mg/kg drank bij neonaten jonger dan 30 dagen leidt tot gelijke of hogere AUC's in vergelijking met de 8 mg/kg dosis van de drank toegediend aan oudere kinderen.

Farmacokinetische gegevens werden ontleend aan drie farmacokinetische studies (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.u/ml) en statistische vergelijkingen van eenmaal daagse en tweemaal daagse orale toediening in de studies**

<b>Studie</b>	<b>Leeftijdsgroep</b>	<b>Abacavir 16 mg/kg eenmaal daagse toediening Geometrisch gemiddelde (95% BI)</b>	<b>Abacavir 8 mg/kg tweemaal daagse toediening Geometrisch gemiddelde (95% BI)</b>	<b>Vergelijking eenmaal versus tweemaal daags GLS gemiddelde ratio (90% BI)</b>
ARROW PK Substudie	3 tot 12 jaar (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)

Deel 1				
PENTA 13	2 tot 12 jaar (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,3 (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 is de geometrisch gemiddelde plasma-abacavir AUC (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.u/ml bij eenmaal daagse toediening en 12,7 (6,52, 24,6) µg.u/ml bij tweemaal daagse toediening.

#### 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-chromosoomafwijkingentest, de muislymfoomtest en in de *in vivo* micronucleustest. Dit is in overeenstemming met de bekende activiteit van andere nucleosideanalogen. Deze resultaten duiden erop dat abacavir zowel *in vivo* als *in vitro* in hoge testconcentraties in geringe mate in staat is chromosoombeschadigen te veroorzaken.

In carcinogeniteitsstudies 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 preputiumklier bij mannelijke dieren en in de clitorisklier bij vrouwelijke dieren van beide soorten en in de schildklier bij mannelijke ratten en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke ratten.

De meerderheid 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 was hierop een uitzondering, deze trad op bij een dosis van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling op het geen-effectniveau bij muizen en ratten kwam overeen met 3 en 7 maal de systemische blootstelling bij mensen tijdens behandeling. Hoewel het carcinogene potentieel bij 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 abacavirmetabolisme of inductie van het metabolisme van andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen waargenomen bij de mens.

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

In reproductietoxiciteitsstudies werd embryofetale toxiciteit waargenomen bij ratten, maar niet bij konijnen. De waarnemingen waren o.a. afgenomen foetaal lichaamsgewicht, foetaal oedeem, en een toename van 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 (PH 102)  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Colloïdaal watervrij silicium  
Magnesiumstearaat

#### **Tabletomhulling (OPADRY geel 85F520373):**

Polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Geel ijzeroxide (E172)  
Macrogol/PEG

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Abacavir Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/Alu blisterverpakkingen of Alu/Alu blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 60 en 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 117142

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 mei 2016  
Datum van de laatste verlenging: 23 maart 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 9: 27 augustus 2020