

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 600 mg/300 mg-Filmtablette enthält 1,7 mg Gelborange S (E110) und 2,31 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Orange, kapselförmige Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung GS FC2 versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg
Die empfohlene Dosis von Kivexa beträgt eine Tablette einmal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg
Kivexa darf Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, nicht gegeben werden, da es eine fixe Kombination ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann.

Kivexa ist eine fixe Kombinationstablette und darf nicht Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen. Für den Fall, dass ein Abbruch der Behandlung oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Monopräparate mit Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten von Patienten über 65 Jahre liegen derzeit nicht vor. Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Kivexa wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Lamivudin-Exposition ist jedoch bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Kivexa nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine sorgfältige Überwachung und, sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kivexa bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg ist nicht erwiesen.

Derzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Kivexa kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die für Abacavir und Lamivudin relevant sind, aufgeführt. Es gibt keine zusätzlichen, für Kivexa relevanten Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise.

Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Abacavir ist mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Diese sind durch Fieber und/oder Hautausschlag, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen, charakterisiert. Von den unter Abacavir beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen waren manche lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden.

Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Kivexa sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes (z. B. Ziagen, Trizivir, Triumeq) eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.
- **Kivexa muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Kivexa-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.
- Wurde die Behandlung mit Kivexa wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen **Kivexa oder andere Abacavir-haltige Arzneimittel** (z. B. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **nie wieder eingenommen werden**.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.
- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Kivexa-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten**.

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird**.

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden**. Nach Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich. Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter

Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit Lamivudin und Abacavir ist nicht sicher.

Risiko eines virologischen Versagens

- Dreifach-Nukleosid-Therapie: Es liegen Berichte über eine hohe Rate virologischen Versagens und des Auftretens einer Resistenz in einem frühen Stadium vor, wenn Abacavir und Lamivudin mit Tenofovir Disoproxilfumarat in Form einer einmal täglichen Gabe kombiniert wurde.
- Möglicherweise könnte das Risiko eines virologischen Versagens unter Kivexa höher sein als mit anderen therapeutischen Optionen (siehe Abschnitt 5.1).

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kivexa bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurden bisher nicht belegt. Kivexa wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin für die Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen in der Fachinformation zu Lamivudin-haltigen Arzneimitteln, die für die Behandlung einer HBV-Infektion angezeigt sind, zur Verfügung.

Wenn Kivexa bei Patienten mit zusätzlicher HBV-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann (siehe Fachinformation zu Lamivudin-haltigen Arzneimitteln, die für die Behandlung einer HBV-Infektion angezeigt sind).

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Kivexa oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Auch wenn die verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Beobachtungsstudien mit Abacavir inkonsistente Ergebnisse zeigen, deuten mehrere Studien auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) bei Patienten hin, die mit Abacavir behandelt werden. Deshalb sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden, wenn Kivexa verschrieben wird.

Darüber hinaus sollten bei der Behandlung von Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko alternative Behandlungsmöglichkeiten zu dem Abacavir-haltigen Behandlungsregime in Erwägung gezogen werden.

Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Kivexa erhalten, kann die Lamivudin-Exposition (AUC) 1,6- bis 3,3-fach höher sein als bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. Es gibt keine Sicherheitsdaten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Kivexa mit den einzelnen Komponenten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die eine angepasste Lamivudin-Dosis erhielten, verglichen wird. In den ursprünglichen Lamivudin-Zulassungsstudien wurden in Kombination mit Zidovudin höhere Lamivudin-Expositionen mit höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten assoziiert (Neutropenie und Anämie), obwohl Studienabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Anämie bei $< 1\%$ der Patienten auftraten. Andere Lamivudin-assoziierte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale und hepatische Beschwerden) können auftreten.

Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Kivexa erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziiierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Kivexa nicht erreicht werden kann, sollte Kivexa abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu erstellen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Kivexa sollte nicht mit anderen Lamivudin-haltigen Arzneimitteln oder Emtricitabin-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden.

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Kivexa enthält den Azofarbstoff Gelborange S, der allergische Reaktionen auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Kivexa Abacavir und Lamivudin enthält, sind alle für die einzelnen Arzneistoffe berichteten Wechselwirkungen auch für Kivexa relevant. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Abacavir und Lamivudin gibt.

Abacavir wird durch UDP-Glucuronyltransferase (UGT)-Enzyme und die Alkoholdehydrogenase metabolisiert; die gleichzeitige Einnahme von Induktoren oder Inhibitoren der UGT-Enzyme oder von Substanzen, die durch die Alkoholdehydrogenase eliminiert werden, kann die Abacavir-Exposition verändern. Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch Transporter für organische Kationen (OCTs) vermittelt; gleichzeitige Einnahme von Lamivudin mit OCT-Inhibitoren kann die Lamivudin-Exposition erhöhen.

Abacavir und Lamivudin werden weder signifikant durch die Cytochrom-P450-Enzyme (wie CYP 3A4, CYP 2C9 oder CYP 2D6) metabolisiert, noch induzieren sie dieses Enzymsystem. Lamivudin hemmt keine Cytochrom-P450-Enzyme. Abacavir zeigt ein geringfügiges Potential durch CYP 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu inhibieren und hemmt *in vitro* weder CYP 2C9 noch CYP 2D6

Enzyme. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Abacavir potenziell zu einer Hemmung von Cytochrom-P450 1A1 (CYP 1A1) führen kann. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern, Nicht-Nukleosidanaloga und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden, gering.

Kivexa sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Lamivudin enthalten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die in nachfolgender Liste aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Arzneimittelklassen	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Didanosin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Didanosin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Zidovudin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Zidovudin/Lamivudin Einzeldosis 300 mg Zidovudin Einzeldosis 150 mg Lamivudin	Lamivudin: AUC ↔ Zidovudin: AUC ↔	
Emtricitabin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Aufgrund der Ähnlichkeiten soll Kivexa nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, eingenommen werden.
ANTIINFEKTIVA		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Anpassung der Kivexa-Dosis notwendig. Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Einnahme hoher Dosen Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Behandlung der <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/Einzeldosis 300 mg)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Inhibition des Transporters für organische Kationen)	

Arzneimittelklassen	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN		
Rifampicin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Rifampicin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTIEPILEPTIKA		
Phenobarbital/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Phenobarbital/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Phenytoin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können. Überwachung der Phenytoin-Konzentration erforderlich.
Phenytoin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Arzneimittelklassen	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTI-HISTAMINIKA (HISTAMIN H ₂ -REZEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Ranitidin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Ranitidin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Ranitidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	

Cimetidin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Cimetidin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Cimetidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	
ZYTOTOXISCHE ARZNEIMITTEL		
Cladribin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. <i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittelklassen	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
OPIOIDE		
Methadon/Abacavir (40 bis 90 mg einmal täglich über 14 Tage/Einzeldosis 600 mg, anschließend 600 mg zweimal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Keine Anpassung der Kivexa-Dosis notwendig. Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Methadon/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
RETINOIDE		
Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechselungsweges über die Alkoholdehydrogenase möglich.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.

Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
VERSCHIEDENE		
Ethanol/Abacavir (0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg Einzeldosis)	Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ (Inhibition der Alkoholdehydrogenase)	Keine Dosis-Anpassung notwendig.
Ethanol/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Kivexa zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ Abacavir hemmt <i>in vitro</i> CYP 1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV-Patienten, die die Kombination aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg einmal täglich) erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren AUC _(0-∞) von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten AUC _(0-∞) von Riociguat bei gesunden Patienten.	Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

Abkürzungen: ↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme; ↔ = keine signifikante Änderung; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max} = maximal beobachtete Konzentration; CL/F = scheinbare orale Clearance

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer

vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Tierexperimentelle Studien mit Abacavir zeigten eine Toxizität auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen. Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkstoffe von Kivexa können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Abacavir wirkte in einem Tiermodell karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Abacavir und Lamivudin die Plazenta passieren.

Erfahrungen an schwangeren Frauen, die mit Abacavir behandelt wurden, mit mehr als 800 Expositionen im ersten Trimester und mehr als 1.000 Expositionen im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf eine erhöhte Rate an Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Erfahrungen an schwangeren Frauen, die mit Lamivudin behandelt wurden, mit mehr als 1.000 Expositionen im ersten Trimester und mehr als 1.000 Expositionen im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf eine erhöhte Rate an Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Bisher liegen keine Daten für die Anwendung von Kivexa bei Schwangeren vor; auf Grundlage der oben genannten Daten ist eine erhöhte Rate an Fehlbildungen durch Kivexa beim Menschen jedoch unwahrscheinlich.

Bei Patientinnen, die mit Hepatitisviren koinfiziert sind und unter der Behandlung mit einem Lamivudin-haltigen Arzneimittel wie Kivexa schwanger werden, sollte die Möglichkeit der erneuten Manifestation der Hepatitis nach dem Absetzen von Lamivudin berücksichtigt werden.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Abacavir und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Abacavir geht auch beim Menschen in die Muttermilch über.

Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir und Lamivudin vor, wenn sie Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben weder für Abacavir noch für Lamivudin eine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Kivexa sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen, die für Kivexa berichtet wurden, stimmen mit den bekannten Sicherheitsprofilen von Abacavir und Lamivudin nach Gabe als Monopräparate überein. Bei vielen dieser Nebenwirkungen ist nicht geklärt, ob sie im Zusammenhang mit der Einnahme des Wirkstoffs oder einem anderen der zur Behandlung der HIV-Infektion angewendeten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Viele der in der Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein einer Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel für immer abgesetzt werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Abacavir oder Lamivudin stehend eingestuft werden, sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Organsystem	Abacavir	Lamivudin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		<i>Gelegentlich:</i> Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie <i>Sehr selten:</i> Erythroblastopenie
Störungen des Immunsystems	<i>Häufig:</i> Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig:</i> Anorexie <i>Sehr selten:</i> Laktatazidose	<i>Sehr selten:</i> Laktatazidose
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit <i>Sehr selten:</i> über Fälle peripherer Neuropathien (oder Parästhesien) wurde berichtet
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		<i>Häufig:</i> Husten, nasale Symptome
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe,

	<i>Selten:</i> Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher	Durchfall <i>Selten:</i> Anstieg der Serumamylase. Über Fälle von Pankreatitis wurde berichtet
Leber- und Gallenerkrankungen		<i>Gelegentlich:</i> vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT) <i>Selten:</i> Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Hautausschlag (ohne systemische Symptome) <i>Sehr selten:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	<i>Häufig:</i> Hautausschlag, Alopezie <i>Selten:</i> Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		<i>Häufig:</i> Arthralgie, Muskelbeschwerden <i>Selten:</i> Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i> Fieber, Lethargie, Müdigkeit	<i>Häufig:</i> Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit gegen Abacavir

Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Symptome, die **bei mindestens 10 %** der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Hautausschlag oder Fieber auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

<i>Haut</i>	Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen , Geschwüre im Mund
<i>Atemwege</i>	Dyspnoe, Husten , Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
<i>Sonstiges</i>	Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein , Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
<i>Neurologisches System/Psyche</i>	Kopfschmerzen , Parästhesie
<i>Blutbild</i>	Lymphopenie
<i>Leber/Pankreas</i>	Erhöhte Leberfunktionswerte , Hepatitis, Leberversagen

Muskel- und Skelettsystem

Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte

Urogenitaltrakt

Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. In seltenen Fällen führten sie zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten, bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Daten zur Sicherheit der einmal täglichen Dosierung bei pädiatrischen Patienten stammen aus der klinischen Studie ARROW (COL105677), bei der 669 HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten (im Alter von 12 Monaten bis ≤ 17 Jahren) Abacavir und Lamivudin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Innerhalb dieser Population erhielten 104 HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg Abacavir und Lamivudin einmal täglich als Kivexa. Bei pädiatrischen Patienten mit entweder einmal oder zweimal täglicher Einnahme wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu Erwachsenen ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung mit Abacavir oder Lamivudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer den im Abschnitt Nebenwirkungen beschriebenen festgestellt.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie anzuwenden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR02.

Wirkmechanismus

Abacavir und Lamivudin sind nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs) und hochwirksame, selektive Inhibitoren der HIV-1- und HIV-2 (LAV2 und EHO)- Replikation. Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequentiell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP), ihren aktiven Metaboliten, verstoffwechselt. Lamivudin-TP und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen.

Für Lamivudin und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Didanosin, Nevirapin und Zidovudin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet. Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Stavudin, Tenofovir oder Zidovudin, mit dem nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Nevirapin oder dem Protease-Hemmer (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Sowohl Abacavir als auch Lamivudin zeigten in einigen Zelltypen, einschließlich transformierter T-Zell-Linien, aus Monozyten/Makrophagen stammenden Linien und Primärkulturen aktivierter peripherer Blut-Lymphozyten (PBLs) sowie Monozyten/Makrophagen, eine Inhibierung der Replikation von Laborstämmen und klinisch isolierten HI-Viren. Die für eine halbmaximale Wirkung (EC_{50}) oder eine 50%ige Hemmung (IC_{50}) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

Die Schwankungsbreite der mittleren EC_{50} -Werte für Abacavir bei HIV-1_{IIIB}- und HIV-1_{HXB2}-Laborstämmen betrug 1,4 bis 5,8 μM . Die Schwankungsbreite der mittleren oder medianen EC_{50} -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3 μM . Die mittlere EC_{50} bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 1,57 bis 7,5 μM für Abacavir und von 0,16 bis 0,51 μM für Lamivudin.

Die Schwankungsbreite der mittleren EC_{50} -Werte von Abacavir gegen HIV-1-Gruppe-M-Subtypen

(A-G) betrug 0,002 bis 1,179 μM , gegen Gruppe-O-Subtypen 0,022 bis 1,21 μM und gegen HIV-2-Isolate 0,024 bis 0,49 μM . Bei peripheren mononukleären Blutzellen betrug die Schwankungsbreite der EC_{50} -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Subtypen (A-G) 0,001 bis 0,170 μM , bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160 μM und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120 μM .

Vor Behandlungsbeginn entnommene HIV-1-Proben von nicht vorbehandelten Patienten ohne eine Resistenz-assoziierte Aminosäure-Substitution wurden entweder mittels des automatisierten Virco-Antivirogram™-Testsystems (n = 92, Studie COL40263) oder des halbautomatisierten Monogram-Biosciences-PhenoSense™-Testsystems (n = 138, Studie ESS30009) untersucht. Dabei wurden mediane EC_{50} -Werte von 0,912 μM (Schwankungsbreite 0,493 bis 5,017 μM) bzw. 1,26 μM (Schwankungsbreite 0,72 bis 1,91 μM) für Abacavir und mediane EC_{50} -Werte von 0,429 μM (Schwankungsbreite 0,200 bis 2,007 μM) bzw. 2,38 μM (Schwankungsbreite 1,37 bis 3,68 μM) für Lamivudin gefunden.

Aus Analysen aus drei klinischen Studien zur phänotypischen Empfindlichkeit klinischer Isolate von antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten mit Gruppe-M-non-B-Subtypen wurde übereinstimmend berichtet, dass alle Viren vollständig auf Abacavir und Lamivudin empfindlich waren; eine Studie mit 104 Isolaten, die die Subtypen A und A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66), die zirkulierenden rekombinanten Formen (CRFs) AD (n = 9), CD (n = 1) und die komplexen Intersubtyp-Rekombinante cpx (n = 1) einschloss, eine zweite Studie mit 18 Isolaten, die die Subtypen G (n = 14) und CRF_AG (n = 4) aus Nigeria einschloss, und eine dritte Studie mit sechs Isolaten (CRF_AG, n = 4; A, n = 1; und nicht bestimmt, n = 1) aus Abidjan (Elfenbeinküste).

HIV-1-Isolate (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; und Subtypen C oder CRF_AC, n = 13) von 37 unbehandelten afrikanischen oder asiatischen Patienten waren gegenüber Abacavir (IC_{50} -Änderungen < 2,5fach) und Lamivudin (IC_{50} -Änderungen < 3,0fach) empfindlich mit Ausnahme von zwei CRF02_AG-Isolaten mit Änderungen > dem 2,9- bzw. 3,4-Fachen gegenüber Abacavir. Isolate der O-Gruppe von antiviral nicht-vorbehandelten Patienten, die auf Empfindlichkeit gegen Lamivudin getestet wurden, waren hochempfindlich.

Für die Kombination aus Abacavir und Lamivudin konnte in Zellkultur eine antiretrovirale Aktivität gegen non-B-Subtypen und HIV-2-Isolate, äquivalent zu der gegen Isolate vom Subtyp B, gezeigt werden.

Resistenz

Resistenz in vivo

Gegen Abacavir resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* aus der Wildtyp-Zelllinie HIV-1 (HXB2) gezüchtet und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der RT-codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115) assoziiert. Die Selektion für die M184V-Mutation erfolgte zuerst und resultierte in einer zweifachen Erhöhung der IC_{50} . Kontinuierliche Passagen mit ansteigenden Wirkstoffkonzentrationen führten zur Selektion der Zweifach-RT-Mutanten 65R/184V und 74V/184V und der Dreifach-RT-Mutante 74V/115Y/184V. Zwei Mutationen verleihen eine 7- bis 8fache Änderung der Empfindlichkeit gegen Abacavir, dagegen sind Kombinationen aus drei Mutationen erforderlich, um eine mehr als 8fache Änderung in der Empfindlichkeit zu verleihen. Eine Passage mit einem Zidovudin-resistenten klinischen RTMC-Isolat führt ebenfalls zur Selektion der 184V-Mutation.

Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Lamivudin beinhaltet eine M184I-Mutation oder häufiger die Aminosäuresequenz-Änderung M184V nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase. Die Passage von HIV-1 (HXB2) in Gegenwart ansteigender 3TC-Konzentrationen führte zu hochgradig (um das > 100- bis > 500-Fache) Lamivudin-resistenten Viren, und die M184I- oder M184V-RT-Mutation wird rasch selektiert. Die IC_{50} für den Wildtyp HXB2 beträgt 0,24 bis 0,6 μM , während die IC_{50} für die M184V-Mutation beherbergenden HXB2 > 100 bis 500 μM beträgt.

Antivirale Therapie entsprechend der genotypischen/phänotypischen Resistenz

Resistenz in vivo (nicht vorbehandelte Patienten)

Die M184V- oder M184I-Varianten treten bei HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf.

In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von den meisten Patienten mit virologischem Versagen auf ein Abacavir-haltiges Schema entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation (45 %) oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen (45 %). Die Gesamt-Selektionshäufigkeit für M184V- oder M184I-Mutationen war hoch (54 %), dagegen war die Selektion von L74V- (5 %), K65R- (1 %) und Y115F-Mutationen (1 %) weniger häufig (siehe Tabelle unten). Es wurde gefunden, dass die gleichzeitige Gabe von Zidovudin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Abacavir die Selektionshäufigkeit von L74V- und K65R-Mutationen (mit Zidovudin 0/40, ohne Zidovudin 15/192, 8 %) verringert.

Therapie	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + Lamivudin + NNRTI	Abacavir + Lamivudin + PI (oder PI/Ritonavir)	Gesamt
Patientenzahl	282	1094	909	2285
Zahl virologischer Versager	43	90	158	306
Zahl der Genotypen unter der Therapie	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir ist eine fixe Kombination aus Lamivudin und Zidovudin.
2. Beinhaltet drei nicht-virologische Versager und vier unbestätigte virologische Versager.
3. Zahl der Patienten mit ≥ 1 Thymidin-Analogon-Mutation (TAM).

TAM-Mutationen könnten selektiert werden, wenn Thymidinanaloga mit Abacavir assoziiert sind. In einer Meta-Analyse von sechs klinischen Studien wurden TAMs nicht durch Kombinationen, die Abacavir ohne Zidovudin enthielten, selektiert (0/127), wohl aber durch Kombinationen, die Abacavir und das Thymidinanalogon Zidovudin enthielten (22/86, 26 %).

Resistenz in vivo (vorbehandelte Patienten)

Die M184V- oder M184I-Varianten treten bei HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf und verleihen einen hohen Grad an Resistenz gegen Lamivudin. Aus *In-vitro*-Daten ist ein Trend erkennbar, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Schema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben kann. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt, wodurch eine zuverlässige Schlussfolgerung erschwert wird. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden.

Eine klinisch signifikante Reduktion der Empfindlichkeit auf Abacavir wurde an klinischen Isolaten von Patienten mit unkontrollierter Virusreplikation, die mit anderen Nukleosidinhibitoren vorbehandelt und gegen diese resistent waren, gezeigt. In einer Meta-Analyse von fünf klinischen Studien mit 166 Patienten, in denen Abacavir zur Intensivierung der Therapie hinzugefügt wurde, hatten 123 (74 %) eine M184V/I-, 50 (30 %) eine T215Y/F-, 45 (27 %) eine M41L-, 30 (18 %) eine K70R- und 25 (15 %) eine D67N-Mutation. K65R-Mutationen traten nicht auf, L74V- und Y115F-Mutationen nur gelegentlich (≤ 3 %). Ein logistisches Regressionsmodell für den prädiktiven Wert des Genotyps (adjustierter Ausgangswert für die Plasma-HIV-1 RNA [vRNA], CD4+-Zellzahl, Zahl und Dauer vorangegangener antiretroviraler Therapien) zeigte, dass die Anwesenheit von 3 oder mehr mit NRTI-Resistenz assoziierter Mutationen mit einem verringerten Ansprechen in Woche 4 ($p = 0,015$) oder 4 oder mehr Mutationen im Median in Woche 24 ($p \leq 0,012$) verbunden war. Darüber hinaus bewirkt der 69-Insertionskomplex oder die Q151M-Mutation, üblicherweise in Kombination mit den Mutationen A62V, V75I, F77L und F116Y gefunden, einen hohen Grad an Resistenz gegen Abacavir.

Reverse-Transkriptase-Mutationen zum Ausgangszeitpunkt	Woche 4 (n = 166)		
	n	Mediane Veränderung von vRNA ($\log_{10}$ c/ml)	Prozent mit < 400 Kopien/ml vRNA
Keine	15	-0,96	40 %
M184V allein	75	-0,74	64 %
Eine beliebige NRTI-Mutation	82	-0,72	65 %
Zwei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	22	-0,82	32 %
Drei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	19	-0,30	5 %
Vier oder mehr NRTI-assozierte Mutationen	28	-0,07	11 %

Phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz

Eine phänotypische Resistenz gegen Abacavir erfordert neben einer M184V- noch mindestens eine weitere Abacavir-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAMs. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTIs allein mit einer M184V- oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. Zidovudin, Didanosin, Stavudin und Tenofovir behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Jedoch führt die Anwesenheit von M184V mit K65R zur Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Tenofovir, Didanosin und Lamivudin; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Didanosin und Lamivudin. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir und Lamivudin. Schnell verfügbare Algorithmen zur Interpretation der genotypischen Arzneimittelresistenz und kommerziell erhältliche Suszeptibilitätstests haben zu klinischen Grenzwerten für ein vermindertes Ansprechen auf Abacavir und Lamivudin als getrennte Wirkstoffentitäten geführt, die die Empfindlichkeit, teilweise Empfindlichkeit oder Resistenz auf Basis entweder direkter Suszeptibilitätsmessungen oder durch Kalkulation der phänotypischen HIV-1-Resistenz mittels viralem Genotyp vorhersagen. Eine sachgemäße Anwendung von Abacavir und Lamivudin kann durch die derzeit empfohlenen Resistenzalgorithmen erzielt werden.

Eine Kreuzresistenz zwischen Abacavir oder Lamivudin und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen, z. B. Proteasehemmern oder nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern, ist unwahrscheinlich.

Klinische Erfahrung

Die klinische Erfahrung mit der Kombination aus Abacavir und Lamivudin als einmal tägliches Behandlungsschema basiert hauptsächlich auf vier Studien bei nicht-vorbehandelten Testpersonen - CNA30021, EPZ104057 (HEAT-Studie), ACTG5202 und CNA109586 (ASSERT-Studie) - sowie zwei Studien an vorbehandelten Testpersonen, CAL30001 und ESS30008.

Nicht vorbehandelte Patienten

Die Kombination aus Abacavir und Lamivudin als einmal tägliche Gabe wird durch eine 48-wöchige multizentrische, doppelblinde kontrollierte Studie (CNA30021) an 770 mit HIV infizierten nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten gestützt. Diese waren vor allem asymptomatische, HIV-infizierte Patienten (CDC-Stadium A). Die Patienten erhielten randomisiert entweder Abacavir (ABC) 600 mg einmal täglich oder 300 mg zweimal täglich, in Kombination mit Lamivudin 300 mg einmal täglich und Efavirenz 600 mg einmal täglich. Die Ergebnisse sind nach Untergruppen in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Ergebnis der Wirksamkeitsanalyse in Woche 48 in der Studie CNA30021 nach Ausgangs-HIV-1-RNA- und CD4-Kategorien (ITT-E, TLOVR, antiretroviral nicht-vorbehandelte Testpersonen)

	ABC QD + 3TC + EFV (n = 384)	ABC BID + 3TC + EFV (n = 386)
ITT-E-Population TLOVR-Analyse	Anteil mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	
Alle Testpersonen	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Ausgangs-RNA-Kategorie < 100.000 Kopien/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Ausgangs-RNA-Kategorie ≥ 100.000 Kopien/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie 50-100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie 101-200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
> 1 log Reduktion der HIV-RNA oder < 50 Kopien/ml Alle Patienten	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Ein vergleichbares klinisches Ansprechen (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -1,7, 95 % KI -8,4; 4,9) wurde für beide Kombinationen beobachtet. Aus diesen Ergebnissen kann mit einer

95%igen Sicherheit geschlossen werden, dass der wahre Unterschied nicht größer als 8,4 % zu Gunsten der zweimal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir einmal täglich gegenüber Abacavir zweimal täglich zu ziehen.

Es war eine niedrige, ähnliche Gesamthäufigkeit an virologischem Versagen (Viruslast > 50 Kopien/ml) in den Behandlungsgruppen sowohl mit einmal täglicher als auch mit zweimal täglicher Dosierung zu beobachten (10 % bzw. 8 %). Bei einer kleinen Fallzahl genotypischer Analysen gab es einen Trend in Richtung einer höheren Rate an NRTI-assoziierten Mutationen in der Gruppe mit einmal täglicher im Vergleich zur Gruppe mit zweimal täglicher Verabreichung. Wegen der begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden.

Es liegen widersprüchliche Daten aus einigen Vergleichsstudien mit Kivexa vor, z. B. HEAT, ACTG5202 und ASSERT:

EPZ104057 (HEAT-Studie) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-adjustierte, multizentrische Studie über 96 Wochen mit dem primären Ziel des Vergleichs der relativen Wirksamkeit von Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) und Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg); diese wurden HIV-infizierten, nicht-vorbehandelten Erwachsenen jeweils einmal täglich in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) gegeben. Die Analyse des primären Wirksamkeitsparameters in Woche 48 sowie nach Weiterführung der Studie in Woche 96 belegte die Nichtunterlegenheit von Abacavir/Lamivudin. Die Ergebnisse sind unten zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen anhand einer Plasma-HIV-1-RNA-Konzentration von < 50 Kopien/ml ITT-Population (exponiert), M = F (Fehlen = Versagen) Umstellung eingeschlossen

Virologisches Ansprechen	ABC/3TC + LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96
Gesamt-Ansprechen (nach HIV-1-RNA-Ausgangswert stratifiziert)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Ansprechen bei einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von < 100.000 Kopien/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Ansprechen bei einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von ≥ 100.000 Kopien/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Für beide Behandlungsschemata wurde ein vergleichbares virologisches Ansprechen beobachtet (Punktschätzer für den Unterschied in den Behandlungsgruppen in Woche 48: 0,39 %; 95 % KI: -6,63; 7,40).

Die Studie ACTG 5202 war eine multizentrische, randomisierte Vergleichsstudie mit doppelt verblindetem Emtricitabin/Tenofovir oder Abacavir/Lamivudin bei nicht-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, kombiniert mit unverblindetem Efavirenz oder Atazanavir/Ritonavir. Die Patienten wurden während des Screenings nach den Plasma-HIV-1-RNA-Ausgangswerten von < 100.000 Kopien/ml und ≥ 100.000 Kopien/ml stratifiziert.

Eine Zwischenanalyse der Studie ACTG 5202 ließ erkennen, dass Abacavir/Lamivudin bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≥ 100.000 Kopien/ml mit einem statistisch signifikant höheren Risiko für ein virologisches Versagen (definiert als Viruslast > 1.000 Kopien/ml in Woche 16 oder danach und vor Woche 24, oder HIV-RNA-1-Werte > 200 Kopien/ml in Woche 24 oder danach) verbunden war im Vergleich zu Emtricitabin/Tenofovir (geschätzte Hazard-Ratio: 2,33; 95 % KI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Der Ausschuss zur Überwachung der Sicherheitsdaten (DSMB) empfahl, eine Änderung des Behandlungsmanagements aller Patienten im Stratum mit hoher Viruslast wegen der beobachteten Unterschiede in der Wirksamkeit in Betracht zu ziehen. Die Patienten im Stratum mit niedriger Ausgangsviruslast verblieben weiterhin verblindet in der Studie.

Die Analyse der Daten der Patienten im Stratum mit niedriger Viruslast zeigte keine nachweisbaren Unterschiede zwischen ABC/3TC und TDF/FTC bezüglich des Anteils der Patienten ohne virologisches Versagen in Woche 96. Die Ergebnisse sind nachstehend dargestellt:

- 88,3 % unter ABC/3TC gegenüber 90,3 % unter TDF/FTC bei Einnahme mit Atazanavir/Ritonavir als drittem Kombinationspartner, Behandlungsunterschied -2,0 % (95 % KI -7,5 %; 3,4 %),
- 87,4 % unter ABC/3TC gegenüber 89,2 % unter TDF/FTC bei Einnahme mit Efavirenz als drittem Kombinationspartner, Behandlungsunterschied -1,8 % (95 % KI -7,5 %; 3,9 %).

Die Studie CNA109586 (ASSERT) war eine multizentrische, offene, randomisierte Studie mit Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) gegen Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg); diese wurden nicht antiretroviral vorbehandelten, HLA-B*5701-negativen HIV-1-infizierten Erwachsenen jeweils einmal täglich zusammen mit Efavirenz (EFV, 600 mg) gegeben. Die virologischen Ergebnisse sind in der Tabelle unten zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen in der Woche 48 - ITT-Population (exponiert) < 50 Kopien/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Gesamt-Ansprechen	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Ansprechen bei einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von < 100.000 Kopien/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Ansprechen bei einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von ≥ 100.000 Kopien/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

In Woche 48 wurde eine niedrigere Rate virologischen Ansprechens für ABC/3TC im Vergleich zu TDF/FTC beobachtet (Punktschätzer für den Unterschied in den Behandlungsgruppen in Woche 48: 11,6 %, 95 % KI: -2,2; 21,1).

Vorbehandelte Patienten

Daten aus zwei Studien, CAL30001 und ESS30008, zeigten, dass Kivexa einmal täglich eine vergleichbare virologische Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten aufweist wie Abacavir 300 mg zweimal täglich plus Lamivudin 300 mg einmal täglich oder 150 mg zweimal täglich.

In der Studie CAL30001 erhielten 182 vorbehandelte Patienten mit virologischem Versagen randomisiert entweder Kivexa einmal täglich oder Abacavir 300 mg zweimal täglich plus Lamivudin 300 mg einmal täglich, in beiden Fällen in Kombination mit Tenofovir und einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, über 48 Wochen. Eine vergleichbare HIV-1-RNA-Reduktion, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich des Ausgangswertes, wurde beobachtet und zeigte, dass die Kivexa-Gruppe der Gruppe mit Abacavir plus Lamivudin zweimal täglich nicht unterlegen war (AAUCMB, -1,65 log₁₀ Kopien/ml vs. -1,83 log₁₀ Kopien/ml, 95 % KI -0,13; 0,38). Der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (50 % vs. 47 %) und < 400 Kopien/ml (54 % vs. 57 %) in Woche 48 war in den Gruppen vergleichbar (ITT-Population). Da jedoch nur mäßig vorbehandelte Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden mit einem Ungleichgewicht bezüglich Viruslast zwischen den Studienarmen, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Studie ESS30008 erhielten über 48 Wochen 260 Patienten, deren Erkrankung virologisch durch ein Erstbehandlungsschema aus Abacavir 300 mg plus Lamivudin 150 mg, beide zweimal täglich in Kombination mit einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer gegeben, unterdrückt wurde, randomisiert entweder das gleiche Behandlungsschema weiter oder wurden auf Kivexa plus einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer umgestellt. Die Ergebnisse in Woche 48 zeigen, dass, auf Basis des Verhältnisses an Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (90 % bzw. 85 %, 95 % KI -2,7; 13,5), die Kivexa-Gruppe ein ähnliches virologisches Ansprechen (Nicht-Unterlegenheit) wie die Gruppe mit Abacavir und Lamivudin zeigte.

Eine genotypische Sensitivitätsskala (GSS) für die Abacavir/Lamivudin-Kombination wurde vom Zulassungsinhaber nicht ermittelt. Der Anteil an vorbehandelten Patienten in der CAL30001-Studie mit HIV-RNA < 50 Kopien/ml unter einer optimierten Basistherapie (OBT) in Woche 48 ist anhand der genotypischen Sensitivitätsskala tabellarisch dargestellt. Die Auswirkung der Major-Mutationen (wie von IAS-USA definiert) auf die Wirksamkeit von Abacavir oder Lamivudin sowie die Auswirkung der Anzahl der bereits bei Therapiebeginn (baseline) vorliegenden, zu einer Mehrfach-Resistenz gegen NRTIs führenden, Mutationen wurde ebenfalls untersucht. Die GSS wurde mit Hilfe des Monogram-Testsystems ermittelt, in dem basierend auf der Anzahl an Wirkstoffen im Dosierungsschema empfindlichen Viren die Werte 1-4 zugeordnet werden, wogegen Viren mit reduzierter Empfindlichkeit der Wert 0 zugeordnet wird. Nicht für alle Patienten wurden genotypische Sensitivitätsgrade vor Behandlungsbeginn bestimmt. In der Studie CAL30001 waren die Anteile der Patienten mit GSS-Werten von < 2 oder ≥ 2 im Arm mit einmal täglicher Gabe von Abacavir und im Arm mit zweimal täglicher Gabe ähnlich. Auch der Anteil von erfolgreich supprimierten Patienten mit < 50 Kopien/ml in Woche 48 war für die beiden Arme ähnlich.

Anzahl Patienten in der Studie CAL30001 mit < 50 Kopien/ml in Woche 48 anhand der genotypischen Sensitivitätsskala der OBT und der Anzahl der Ausgangs-Mutationen

	ABC/3TC FDC QD (n = 94)				ABC BID + 3TC QD (n = 88)
	Anzahl an Ausgangs-Mutationen ¹				
GSS bei OBT	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Nicht bekannt	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Alle	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹ IAS-USA-definierte Major-Mutationen auf Abacavir oder Lamivudin und mit Multi-NRTI-Resistenz assoziierten Mutationen

Für die Studien CNA109586 (ASSERT) und CNA30021 bei nicht-vorbehandelten Patienten wurden nur für einen Teil der Patienten sowohl während der Studie als auch vor Studienbeginn, sowie für Patienten, welche die Kriterien für virologisches Versagen erfüllten, genotypische Daten erhoben. Die für die Studie CNA30021 verfügbaren Daten sind unten tabellarisch dargestellt; diese müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Mittels des ANRS-2009-HIV-1-genotypischen-Wirkstoff-Resistenz-Algorithmus wurde für jeden viralen Genotyp der Patienten ein Wert für die Wirkstoff-Sensitivität festgelegt. Jeder Wirkstoff im Behandlungsschema, gegen den Empfindlichkeit gezeigt wurde, erhielt einen Wert 1, wogegen den Wirkstoffen, für die der ANRS-Algorithmus eine Resistenz vorhergesagt hatte, der Wert 0 zugeordnet wurde.

Anzahl Patienten in der Studie CNA30021 mit < 50 Kopien/ml in Woche 48 anhand der genotypischen Sensitivitätsskala der OBT und der Anzahl der Ausgangs-Mutationen

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

¹ IAS-USA-definierte Major-Mutationen auf Abacavir oder Lamivudin

Kinder und Jugendliche

Ein Vergleich von Dosierschemata, unter anderem mit einmal täglicher bzw. zweimal täglicher Einnahme von Abacavir und Lamivudin, wurde innerhalb einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten durchgeführt. 1206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Studie ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß der Dosierungsempfehlungen in den Behandlungsleitlinien der Weltgesundheitsorganisation („*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*“, 2006). Nach 36 Wochen unter einem Regime mit zweimal täglich Abacavir und Lamivudin wurden 669 geeignete Patienten randomisiert, mindestens weitere 96 Wochen entweder mit der zweimal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine einmal tägliche Dosierung von Abacavir und Lamivudin umzustellen. Innerhalb dieser Population erhielten 104 Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin einmal täglich als Kivexa. Die Dauer der Exposition lag im Median bei 596 Tagen.

Bei den 669 in dieser Studie randomisierten Patienten (im Alter von 12 Monaten bis ≤ 17 Jahren) wurde für die Gruppe mit der einmal täglichen Dosierung von Abacavir/Lamivudin gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12 % denen der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung nicht unterlegen waren. Dies gilt für den primären Endpunkt von < 80 Kopien/ml zu Woche 48 sowie zu Woche 96 (sekundärer Endpunkt) und für alle anderen getesteten Grenzwerte (< 200 Kopien/ml, < 400 Kopien/ml, < 1000 Kopien/ml), die alle gut in diese Nichtunterlegenheitsspanne fielen. Subgruppenanalysen zur Prüfung auf Heterogenität zwischen einmal versus zweimal täglicher Dosierung zeigten bei Randomisierung keine signifikanten Effekte von Geschlecht, Alter oder Viruslast. Das Ergebnis stützt eine Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Analyseverfahren.

Innerhalb der Gruppe der 104 Patienten, die Kivexa erhielten, einschließlich derer mit einem Körpergewicht zwischen 25 kg und 40 kg, war die Virussuppression vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde gezeigt, dass die fixe Kombination aus Abacavir/Lamivudin (FDC) bioäquivalent zur gemeinsamen Gabe von Lamivudin- und Abacavir-Monopräparaten war. Dies wurde anhand einer 3armigen Crossover-Bioverfügbarkeitsstudie an Probanden (n = 30) nach einmaliger Dosierung gezeigt, in der die fixe Kombination im Nüchternzustand gegen 2 x 300 mg Abacavir-Tabletten plus 2 x 150 mg Lamivudin-Tabletten im Nüchternzustand und gegen die fixe Kombination nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit geprüft wurde. Nach Nüchterngabe war kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Resorption, gemessen anhand der Fläche-unter-der-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) jedes Bestandteils, zu beobachten. Es wurde kein klinisch signifikanter Einfluss durch die Nahrungsaufnahme nach Verabreichung der fixen

Kombination auf nüchternen oder vollen Magen beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass die fixe Kombination mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden kann. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin und Abacavir sind weiter unten beschrieben.

Resorption

Abacavir und Lamivudin werden nach oraler Verabreichung schnell und gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Abacavir und Lamivudin bei Erwachsenen beträgt etwa 83 % bzw. 80 bis 85 %. Die mittlere Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration ($t_{\max}$) beträgt etwa 1,5 Stunden für Abacavir und 1,0 Stunden für Lamivudin. Nach einmaliger Verabreichung von 600 mg Abacavir betrugen der mittlere $C_{\max}$ -Wert (Variationskoeffizient) 4,26 µg/ml (28 %) und der mittlere AUC_{∞} -Wert 11,95 µg·h/ml (21 %). Nach oraler Mehrfachgabe von 300 mg Lamivudin einmal täglich über sieben Tage betrugen der mittlere $C_{\max}$ -Wert (Variationskoeffizient) 2,04 µg/ml (26 %) im Steady-State und der mittlere AUC_{24h} -Wert (Variationskoeffizient) 8,87 µg·h/ml (21 %).

Verteilung

Aus Studien nach intravenöser Anwendung ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 0,8 l/kg für Abacavir bzw. 1,3 l/kg für Lamivudin beträgt. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigen, dass Abacavir bei therapeutischer Konzentration nur geringfügig bis mäßig (~49 %) an humane Plasma-Proteine bindet. Lamivudin weist ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine begrenzte Plasmaproteinbindung *in vitro* auf (< 36 %). Dies weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung hin.

Die Daten zeigen, dass Abacavir und Lamivudin in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen und in der Zerebrospinalflüssigkeit nachweisbar sind. Studien mit Abacavir zeigen, dass das Verhältnis Zerebrospinalflüssigkeit zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % liegt. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 µg/ml bzw. 0,26 µM, wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich verabreicht wurde. 2 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung betrug das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit zu der im Serum ungefähr 12 %. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Biotransformation

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2 % der verabreichten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Die primären Stoffwechselwege beim Menschen führen über die Alkoholdehydrogenase und Glucuronidierung zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids, auf die ungefähr 66 % der verabreichten Dosis entfallen. Diese Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden.

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird vor allem in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) gering.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir zweimal täglich gibt es keine signifikante Akkumulierung von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem über den Urin. Ca. 83 % einer verabreichten

Abacavir-Dosis werden in Form der Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 18 bis 19 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ungefähr 0,32 l/h/kg, vorwiegend durch renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion (> 70 %). Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Kivexa wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min nicht empfohlen, da die notwendige Dosierungsanpassung nicht vorgenommen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Intrazelluläre Pharmakokinetik

In einer Studie an 20 HIV-infizierten Patienten, die Abacavir 300 mg zweimal täglich erhalten hatten, betrug nach Gabe von nur einer 300 mg Dosis vor Beginn des 24-Stunden-Messzeitraums die intrazelluläre terminale Halbwertszeit von Carbovir-TP im Steady-State im geometrischen Mittel 20,6 Stunden. Im Vergleich betrug die Plasma-Halbwertszeit von Abacavir 2,6 Stunden in der gleichen Studie. In einer Crossover-Studie mit 27 HIV-infizierten Patienten waren die intrazellulären Carbovir-TP-Spiegel unter dem Dosisschema von 600 mg Abacavir einmal täglich höher ($AUC_{24,ss} + 32\%$; $C_{max24,ss} + 99\%$ und $C_{trough} + 18\%$) im Vergleich zum Dosisschema von 300 mg Abacavir zweimal täglich. Bei Patienten, die 300 mg Lamivudin einmal täglich erhielten, war die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP und die Lamivudin-Halbwertszeit im Plasma ähnlich (16-19 Stunden beziehungsweise 18-19 Stunden). In einer Crossover-Studie mit 60 gesunden Freiwilligen waren unter dem Dosisschema von 300 mg Lamivudin einmal täglich die pharmakokinetischen Parameter für intrazelluläres Lamivudin-TP ähnlich ($AUC_{24,ss}$ und $C_{max24,ss}$) oder niedriger ($C_{trough} - 24\%$) im Vergleich zum Dosisschema von 150 mg Lamivudin zweimal täglich. Insgesamt stützen diese Daten die Anwendung von 300 mg Lamivudin und 600 mg Abacavir einmal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination, einmal täglich gegeben, in einer Zulassungsstudie belegt (CNA30021 – siehe Klinische Erfahrung).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten wurden für Abacavir und Lamivudin separat erhoben.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten; der mediane AUC-Wert (Bereich) lag bei 24,1 (10,4 bis 54,8) $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Die Ergebnisse zeigten im Mittel (90 % KI) einen 1,89-fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58-fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine bestimmte Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu geben.

Daten von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

Aufgrund der Daten, die für Abacavir erhoben wurden, wird Kivexa bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur pharmakokinetische Daten für die einzelnen Bestandteile Abacavir und Lamivudin vor. Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Studien mit Lamivudin zeigen, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht sind. Kivexa wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min nicht empfohlen, da die notwendige Dosierungsanpassung nicht vorgenommen werden kann.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

Kinder

Abacavir wird bei Kindern schnell und gut aus oralen Darreichungsformen resorbiert. Pädiatrische Pharmakokinetikstudien zeigten, dass eine einmal tägliche Dosierung und eine zweimal tägliche Dosierung mit gleicher Tagesgesamtdosis sowohl für die Lösung zum Einnehmen als auch für Tabletten zu äquivalenten AUC₂₄-Werten führen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lamivudin (ca. 58 bis 66 %) war bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren geringer und variabler. Pädiatrische Pharmakokinetikstudien mit Tabletten zeigten jedoch, dass eine einmal tägliche Dosierung und eine zweimal tägliche Dosierung mit gleicher Tagesgesamtdosis zu äquivalenten AUC₂₄-Werten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Ausnahme eines negativen *In-vivo*-Mikronukleus-Tests bei Ratten, liegen keine Daten zu den Wirkungen der Kombination aus Abacavir und Lamivudin an Tieren vor.

Mutagenität und Karzinogenität

Weder Abacavir noch Lamivudin wirken in Bakterientests mutagen. Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test. Die Ergebnisse eines *In-vivo*-Mikronukleus-Tests bei Ratten mit Abacavir und Lamivudin in Kombination waren negativ.

Lamivudin zeigte in *In-vivo*-Studien in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 bis 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, keine genotoxische Aktivität. Abacavir weist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in hohen Konzentrationen ein niedriges Potenzial auf, chromosomale Schäden zu verursachen.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Abacavir und Lamivudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential. Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchst Dosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7 fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obgleich die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

Toxizität nach wiederholter Anwendung

In Toxizitätsstudien zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim

Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet.

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Anwendung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 24 fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht bestimmt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren hat sich gezeigt, dass Lamivudin und Abacavir die Plazenta passieren.

In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Abacavir auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, nicht aber bei Kaninchen, toxisch wirkt. Diese Befunde beinhalteten ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse im Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Abacavir keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

Filmüberzug

Opadry Orange YS-1-13065-A enthält:
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 400
Polysorbat 80
Gelborange S (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Filmtabletten in opak-weißen, kindergesicherten Blisterpackungen (PVC/PVDC-Aluminium/Papier).

Bündelpackungen mit 90 (3 Packungen mit jeweils 30) Filmtabletten in opak-weißen, kindergesicherten Blisterpackungen (PVC/PVDC-Aluminium/Papier).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/298/002

EU/1/04/298/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Glaxo Wellcome S.A.,
Avenida de Extremadura 3,
09400 Aranda de Duero Burgos,
Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten
Abacavir/Lamivudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110), weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Entnehmen Sie die beiliegende Patientenkarte zur sicheren Anwendung, diese enthält wichtige Sicherheitsinformationen.

ACHTUNG! Wenden Sie sich bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion **SOFORT** an Ihren Arzt.

„Hier ziehen“

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/298/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kivexa

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

3x30 TABLETTEN, VERPACKT IN DURCHSICHTIGER PLASTIKFOLIE

Bündel etikett für 90iger Packung (3 Packungen mit jeweils 30 Filmtabletten), verpackt in durchsichtiger Plastikfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten
Abacavir/Lamivudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110), weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung mit 90 (3 Packungen mit jeweils 30) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG! Wenden Sie sich bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion SOFORT an Ihren Arzt.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/298/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**90iger Bündelpackungen (3 Packungen mit jeweils 30 Filmtabletten) – ohne Bluebox -
UMKARTON BLISTERPACKUNG
30 TABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten
Abacavir/Lamivudin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110), weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Entnehmen Sie die beiliegende Patientenkarte zur sicheren Anwendung, diese enthält wichtige Sicherheitsinformationen.

ACHTUNG! Wenden Sie sich bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion **SOFORT** an Ihren Arzt.

„Hier ziehen“

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

kivexa

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten
Abacavir/Lamivudin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

ViiV Healthcare BV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

KIVEXA FILMTABLETTE – PATIENTENKARTE ZUR SICHEREN ANWENDUNG

SEITE 1

WICHTIG - PATIENTENKARTE ZUR SICHEREN ANWENDUNG

Kivexa (Abacavir/Lamivudin) Filmtabletten
Tragen Sie diese Karte immer bei sich.

Da Kivexa Abacavir enthält, können einige Patienten, die Kivexa einnehmen, möglicherweise eine Überempfindlichkeitsreaktion (schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese **kann lebensbedrohlich werden**, wenn Kivexa weiterhin eingenommen wird. **SETZEN SIE SICH SOFORT MIT IHREM ARZT IN VERBINDUNG**, damit er entscheiden kann, ob Sie die Therapie mit Kivexa absetzen müssen, wenn:

- 1) Sie einen Hautausschlag bekommen ODER
- 2) Sie eines oder mehrere Symptome (Beschwerden) aus mindestens ZWEI der folgenden Gruppen entwickeln:
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Wenn Sie Kivexa aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **DÜRFEN SIE NIE WIEDER** Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Ziagen, Triumeq oder Trizivir) **EINNEHMEN**, da es **innerhalb von Stunden** zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall oder zum Tod kommen kann.

(siehe Rückseite der Karte)

SEITE 2

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie den Eindruck haben, dass sich bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Kivexa entwickelt. Notieren Sie sich hier den Namen und die Anschrift Ihres behandelnden Arztes:

Arzt: Tel:

Wenn Ihr Arzt nicht erreichbar ist, müssen Sie sofort nach einer anderen Möglichkeit suchen, ärztlichen Rat einzuholen (z. B. die Notfallambulanz des nächstgelegenen Krankenhauses).

Für allgemeine Anfragen zu Kivexa wenden Sie sich bitte an [hier den lokalen Firmennamen und die Telefonnummer einsetzen]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten Abacavir/Lamivudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

WICHTIGE INFORMATION — Überempfindlichkeitsreaktionen

Kivexa enthält Abacavir (das auch ein Wirkstoff in Arzneimitteln wie **Trizivir**, **Triumeq** und **Ziagen** ist). Einige Personen, die Abacavir einnehmen, können möglicherweise eine **Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann, wenn sie Abacavir-haltige Arzneimittel weiterhin einnehmen.

Sie müssen die gesamte Information unter „Überempfindlichkeitsreaktionen“ im Kasten im Abschnitt 4 sorgfältig lesen.

Die Kivexa-Packung enthält eine **Patientenkarte zur sicheren Anwendung**, die Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Abacavir aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kivexa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kivexa beachten?
3. Wie ist Kivexa einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kivexa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kivexa und wofür wird es angewendet?

Kivexa wird zur Behandlung der HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen und bei Kindern, die mindestens 25 kg wiegen, eingesetzt.

Kivexa enthält zwei Wirkstoffe, die zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden: Abacavir und Lamivudin. Diese Wirkstoffe gehören zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die *nukleosidanalogue Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)* genannt werden.

Kivexa kann Ihre HIV-Infektion nicht vollständig heilen; es senkt die Viruslast in Ihrem Körper und hält sie auf einem niedrigen Wert. Es steigert auch die CD4-Zellzahl in Ihrem Blut. CD4-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die Ihrem Körper beim Kampf gegen Infektionen helfen.

Nicht jeder spricht gleich auf die Behandlung mit Kivexa an. Ihr Arzt wird die Wirksamkeit Ihrer Behandlung überwachen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kivexa beachten?

Kivexa darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch (überempfindlich)** gegen Abacavir (oder ein anderes Arzneimittel, das Abacavir enthält – z. B. **Trizivir**, **Triumeq** oder **Ziagen**), gegen Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Lesen Sie alle Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen im Abschnitt 4 sorgfältig durch.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass dies bei Ihnen zutrifft. Nehmen Sie dann Kivexa nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Einige Personen, die Kivexa oder andere HIV-Kombinationstherapien einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Sie sollten sich dieser zusätzlichen Risiken bewusst sein:

- wenn Sie eine **mittelgradige oder schwere Lebererkrankung** haben
- wenn Sie jemals eine **Lebererkrankung** hatten, einschließlich einer Hepatitis B oder C (falls Sie an einer Hepatitis-B-Infektion leiden, setzen Sie Kivexa keinesfalls ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da Sie einen Hepatitis-Rückfall erleiden könnten)
- wenn Sie stark **übergewichtig** sind (insbesondere wenn Sie weiblichen Geschlechts sind)
- wenn Sie **Nierenprobleme** haben

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft, bevor Sie Kivexa einnehmen. In diesen Fällen können zusätzliche Kontrolluntersuchungen einschließlich Blutkontrollen bei Ihnen erforderlich sein, solange Sie Ihr Arzneimittel einnehmen. **Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen.**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

Selbst Patienten, die kein HLA-B*5701-Gen haben, können dennoch eine

Überempfindlichkeitsreaktion (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln.

Lesen Sie alle Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage sorgfältig durch.

Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Abacavir das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen kann.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Herz-Kreislauf-Probleme haben, rauchen oder an Krankheiten leiden, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen, zum Beispiel hoher Blutdruck oder Diabetes. Setzen Sie Kivexa nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie angewiesen, dies zu tun.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Bei einigen Personen, die Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie Kivexa einnehmen.

Lesen Sie die Information unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Einnahme von Kivexa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, während Sie Kivexa einnehmen.

Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Kivexa angewendet werden:

- Emtricitabin, zur Behandlung der **HIV-Infektion**
- andere Lamivudin-enhaltende Arzneimittel, zur Behandlung der **HIV-Infektion** oder der **Hepatitis-B-Infektion**
- hohe Dosen von **Trimethoprim/Sulfamethoxazol**, einem Antibiotikum
- Cladribin, zur Behandlung der **Haarzell-Leukämie**.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden.

Wechselwirkungen einiger Arzneimittel mit Kivexa

Zu diesen gehören:

- **Phenytoin**, zur Behandlung von **Epilepsien**.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Phenytoin einnehmen. Ihr Arzt kann eine engmaschigere Überwachung für erforderlich halten, während Sie Kivexa einnehmen.

- **Methadon**, zur **Heroinsubstitution**. Abacavir erhöht die Geschwindigkeit, mit der Methadon aus Ihrem Körper entfernt wird. Wenn Sie Methadon einnehmen, werden Sie auf Anzeichen von Entzugssymptomen hin untersucht werden. Gegebenenfalls muss Ihre Methadon-Dosis angepasst werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Methadon einnehmen.

- Arzneimittel (in der Regel Flüssigkeiten), die **Sorbitol oder andere Zuckeralkohole** (wie z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol oder Maltitol) enthalten, wenn sie regelmäßig eingenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

- **Riociguat**, zur Behandlung von **Bluthochdruck in den Blutgefäßen** (den Lungenarterien), die Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Dosis von Riociguat reduzieren, da Abacavir den Blutspiegel von Riociguat erhöhen kann.

Schwangerschaft

Kivexa wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Kivexa und ähnliche Arzneimittel können Nebenwirkungen bei ungeborenen Kindern hervorrufen. Wenn Sie Kivexa während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

Stillzeit

Bei HIV-positiven Frauen **wird** das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Die Inhaltsstoffe von Kivexa können in geringen Mengen ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen**.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kivexa kann Nebenwirkungen verursachen, die Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigen können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen während der Einnahme von Kivexa.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Kivexa Tabletten

Kivexa enthält einen Farbstoff namens Gelborange S (E110), der bei manchen Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kivexa einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Kivexa für Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber beträgt eine Tablette einmal täglich.

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit Wasser ein. Kivexa kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt

Kivexa hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten. Es ist erforderlich, dass Sie Kivexa regelmäßig jeden Tag einnehmen, um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu verhindern. Es können nach wie vor andere Infektionen oder Erkrankungen, die mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehen, auftreten.

Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt und beenden Sie die Einnahme von Kivexa nicht, ohne vorher den Rat Ihres Arztes eingeholt zu haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Kivexa eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viel Kivexa eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder nehmen Sie mit der nächsten Notfallaufnahme Kontakt auf, um weiteren Rat einzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Kivexa vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie daran denken, ein. Setzen Sie dann die Einnahme wie vorher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Es ist wichtig, Kivexa regelmäßig einzunehmen, da eine unregelmäßige Einnahme das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion erhöhen kann.

Wenn Sie die Einnahme von Kivexa abbrechen

Falls Sie die Einnahme von Kivexa aus irgendeinem Grund unterbrochen haben — besonders wenn Sie der Meinung waren, Nebenwirkungen oder auch eine andere Erkrankung zu bekommen:

Suchen Sie vor einer erneuten Einnahme unbedingt Ihren Arzt auf. Ihr Arzt wird überprüfen, ob die bei Ihnen aufgetretenen Symptome auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sein könnten. Wenn Ihr Arzt meint, dass ein möglicher Zusammenhang besteht, **wird er Sie anweisen, nie wieder Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Ziagen) einzunehmen.** Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisung befolgen.

Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Kivexa erneut einzunehmen, können Sie gebeten werden, Ihre

ersten Dosen in einer Einrichtung einzunehmen, wo eine rasche medizinische Hilfe, falls erforderlich, gewährleistet ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie wegen einer HIV-Infektion behandelt werden, kann man nicht immer mit Sicherheit sagen, ob ein aufgetretenes Symptom eine durch Kivexa oder durch andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel bedingte Nebenwirkung ist, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht wird. **Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Veränderungen Ihres Gesundheitszustandes informieren.**

Selbst Patienten, die kein HLA-B*5701-Gen haben, können dennoch eine **Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese Reaktion wird in dieser Packungsbeilage im Abschnitt „Überempfindlichkeitsreaktionen“ beschrieben.

Es ist sehr wichtig, dass Sie die Information über diese schwerwiegende Reaktion lesen und verstehen.

Neben den nachfolgend für Kivexa aufgeführten Nebenwirkungen können sich auch andere Begleiterkrankungen unter einer HIV-Kombinationstherapie entwickeln.

Es ist wichtig, dass Sie die weiter unten stehenden Informationen in dieser Packungsbeilage unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ lesen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Kivexa enthält Abacavir (das auch ein Wirkstoff in Arzneimitteln wie **Trizivir**, **Triumeq** und **Ziagen** ist). Abacavir kann eine schwerwiegende, als Überempfindlichkeitsreaktion bekannte allergische Reaktion auslösen.

Diese Überempfindlichkeitsreaktionen traten häufiger bei Personen auf, die Abacavir-haltige Arzneimittel einnehmen.

Bei wem können diese Reaktionen auftreten?

Jeder, der Kivexa einnimmt, kann eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln, die lebensbedrohlich werden kann, wenn Kivexa weiterhin eingenommen wird.

Bei Ihnen kann sich mit höherer Wahrscheinlichkeit diese Reaktion entwickeln, wenn Sie Träger eines Gens namens **HLA-B*5701** sind (Sie können diese Reaktion aber auch entwickeln, wenn Sie nicht Träger dieses Gens sind). Sie müssen vor Verschreibung von Kivexa auf das Vorhandensein dieses Gens getestet werden. **Falls Ihnen bekannt ist, dass Sie Träger dieses Gens sind, sollten Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Kivexa informieren.**

In einer klinischen Studie entwickelten etwa 3 bis 4 von 100 Patienten, die mit Abacavir behandelt wurden und die kein HLA-B*5701-Gen hatten, eine Überempfindlichkeitsreaktion.

Welche Symptome können auftreten?

Die häufigsten Symptome sind:

- **Fieber** (erhöhte Körpertemperatur) und **Hautausschlag**.

Andere häufige Symptome sind:

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauch(Magen-)schmerzen, starke Müdigkeit.

Weitere Symptome sind:

Gelenk- und Muskelschmerzen, Nackenschwellung, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, Husten, gelegentliche Kopfschmerzen, Augenentzündungen (Bindehautentzündung), Geschwüre im Mund, niedriger Blutdruck, Kribbeln oder Taubheit der Hände oder Füße.

Wann können diese Symptome auftreten?

Überempfindlichkeitsreaktionen können zu jeder Zeit während der Behandlung mit Kivexa auftreten, treten aber gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Behandlung auf.

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung:

- 1) **wenn Sie einen Hautausschlag bekommen ODER**
- 2) **wenn Sie Symptome aus mindestens 2 der folgenden Gruppen entwickeln:**
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
 - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
 - starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Ihr Arzt kann Sie anweisen, die Einnahme von Kivexa abzubrechen.

Wenn Sie Kivexa abgesetzt haben

Wenn Sie Kivexa aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **dürfen Sie NIE WIEDER Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Ziagen) einnehmen**. Sollten Sie dies dennoch tun, kann es innerhalb von Stunden zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall kommen, der zum Tod führen kann.

Falls Sie die Einnahme von Kivexa aus irgendeinem Grund abgebrochen haben - besonders wenn Sie der Meinung sind, dass Sie Nebenwirkungen bekommen, oder weil Sie eine andere Erkrankung haben:

Sprechen Sie vor einer erneuten Einnahme mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird überprüfen, ob die bei Ihnen aufgetretenen Symptome auf eine Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sein könnten. Wenn Ihr Arzt meint, dass ein möglicher Zusammenhang besteht, **wird er Sie anweisen, nie wieder Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Trizivir, Triumeq oder Ziagen) einzunehmen**. Es ist wichtig, dass Sie diese Anweisung befolgen.

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die wieder mit der Einnahme von Abacavir begonnen haben, die aber vor Absetzen von Abacavir nur eines der in der Patientenkarte zur sicheren Anwendung aufgeführten Symptome zeigten.

Patienten, die in der Vergangenheit Abacavir-haltige Arzneimittel eingenommen hatten ohne Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion zu zeigen, haben sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt, nachdem sie wieder begonnen haben, diese Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, Kivexa erneut einzunehmen, werden Sie möglicherweise gebeten, Ihre ersten Dosen in einer Einrichtung einzunehmen, wo eine rasche medizinische Hilfe, falls erforderlich, gewährleistet ist.

Falls Sie überempfindlich gegen Kivexa sind, bringen Sie alle Ihre restlichen Kivexa Tabletten zur sicheren Entsorgung zurück. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Kivexa-Packung enthält eine **Patientenkarte zur sicheren Anwendung**, die Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10** betreffen.

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Übelkeit
- Durchfall
- Magenschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Müdigkeit, Kraftlosigkeit
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- allgemeines Unwohlsein
- Schlafstörungen
- Muskelschmerzen und -beschwerden
- Gelenkschmerzen
- Husten
- gereizte oder laufende Nase
- Hautausschlag
- Haarausfall

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 100** betreffen.

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*) oder niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (*Neutropenie*)
- Anstieg von Leberenzymen
- Abnahme der Zellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind (*Thrombozytopenie*)

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 1.000** betreffen.

- Lebererkrankungen wie Gelbsucht, Lebervergrößerung oder Fettleber, Leberentzündung (*Hepatitis*)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Zerfall von Muskelgewebe

Seltene, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- Anstieg eines Enzyms namens *Amylase*.

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10.000** betreffen.

- Taubheit, kribbelndes Gefühl an der Haut („Ameisenkribbeln“)
- Schwächegefühl in den Gliedmaßen
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben (zentrale dunkle Flecken umgeben von einer helleren Fläche mit einem dunkel eingesäumten Ring) aussieht (*Erythema multiforme*)
- ausgedehnter Hautausschlag mit Bläschen und Hautablösung, besonders um den Mund, die Nase, die Augen und die Geschlechtsorgane herum (*Stevens-Johnson-Syndrom*), sowie eine schwerere Form mit Hautablösungen bei mehr als 30 % der Körperoberfläche (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Laktatazidose (erhöhte Milchsäurewerte im Blut)

Informieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Sehr seltene, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- eine Störung der Produktion neuer roter Blutzellen im Knochenmark (*Erythroblastopenie*).

Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit Kivexa kann andere Erkrankungen während der HIV-Behandlung hervorrufen.

Symptome einer Infektion und Entzündung

Alte Infektionen können wieder aufflammen.

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und können daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen entwickeln (*opportunistische Infektionen*). Vor Behandlungsbeginn waren solche Infektionen möglicherweise „still“ und wurden von dem schwachen Immunsystem nicht erkannt. Nach Behandlungsbeginn wird das Immunsystem stärker und kann die Infektionen bekämpfen, wodurch Symptome einer Infektion oder Entzündung auftreten können. Zu den Symptomen zählen in der Regel **Fieber** und u. a.:

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Atemschwierigkeiten

In seltenen Fällen kann das stärker gewordene Immunsystem auch gesundes Körpergewebe angreifen (*Autoimmunerkrankungen*). Die Symptome von Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten. Zu den Symptomen können zählen:

- Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) oder Zittern
- Übermäßige Unruhe und Bewegung (Hyperaktivität)
- Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt.

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion oder einer Entzündung auftreten, oder wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken:

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

Sie können Probleme mit Ihren Knochen haben

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine als *Osteonekrose* bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung können Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens absterben. Diese Erkrankung können Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit bekommen:

- wenn sie eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum einnehmen
- wenn sie zusätzlich antientzündliche Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- wenn sie Alkohol trinken
- wenn ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn sie übergewichtig sind.

Anzeichen einer Osteonekrose können sein:

- Gelenksteife
- Gelenksbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

Informieren Sie Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kivexa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kivexa enthält

Die Wirkstoffe in jeder Kivexa Filmtablette sind 600 mg Abacavir (als Sulfat) und 300 mg Lamivudin.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz und Magnesiumstearat im Tablettenkern. Der Tablettenüberzug enthält Opadry Orange YS-1-13065-A, das Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Polysorbat 80 und Gelborange S (E110) enthält.

Wie Kivexa aussieht und Inhalt der Packung

Kivexa Filmtabletten sind auf einer Seite mit der Prägung „GS FC2“ versehen. Sie sind orange und kapselförmig und in Blisterpackungen mit 30 Filmtabletten sowie in gebündelten Blisterpackungen mit 90 (3 x 30) Filmtabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE,
UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Abacavir / Lamivudin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu kardiovaskulären Ereignissen zu Abacavir, einschließlich eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der PRAC der Ansicht, dass die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Abacavir-haltigen Arzneimitteln überarbeitet werden müssen, um den aktuellen Wissensstand zu kardiovaskulären Ereignissen angemessen widerzuspiegeln. Zudem sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Behandlungsleitlinien auch eine Empfehlung in die Produktinformation aufgenommen werden, die von der Anwendung von Abacavir-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko abrät. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Abacavir- / Lamivudin-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Abacavir / Lamivudin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Abacavir / Lamivudin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.