

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1,7 mg Gelborange S (E110) pro Filmtablette

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 < 50 ml/min empfohlen, da eine notwendige Dosisanpassung nicht vorgenommen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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) **nicht 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 signifi-

fikanten Lebererkrankungen wurde 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 Stoffwechsellstörungen (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 Nukleo-

tid-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 Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung 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 Gelenkbeschwerden 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.

Myokardinfarkt

Beobachtungsstudien haben eine Assoziation zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Zahl der Myokardinfarkte in klinischen Studien ist begrenzt, ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass eine kausale Beziehung zwischen der Behandlung mit Abacavir und

dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Kivexa verschrieben wird, sollte versucht werden, alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zu minimieren.

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.

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 hemmen oder induzieren sie dieses Enzymsystem. 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

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 Ri-

siko 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 lactierenden 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 ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV 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 2 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 ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit gegen Abacavir

Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen

Tabelle 1:

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)	
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.	
ANTIPILEPTIKA		
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.	
ANTIHISTAMINIKA (HISTAMIN H₂-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).

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

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, an- schließend 600 mg zweimal täg- lich 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 not- wendig; 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 Alkoholdehy- drogenase 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 osmo- tisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharid- alkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) ent- halten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht verme- den werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.

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

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.

Haut

Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)

Gastrointestinaltrakt

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund

Atemwege

Dyspnoe, Husten, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz

Sonstiges

Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie

Neurologisches System/Psych

Kopfschmerzen, Parästhesie

Blutbild

Lymphopenie

Leber/Pankreas

Erhöhte Leberfunktionswerte, Hepatitis, Lebersversagen

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 Morbus Basedow) 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

Tabelle 2:

Organsystem	Abacavir	Lamivudin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Gelegentlich: Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie Sehr selten: Erythroblastopenie
Störungen des Immunsystems	Häufig: Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Anorexie Sehr selten: Laktatazidose	Sehr selten: Laktatazidose
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen	Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit Sehr selten: über Fälle peripherer Neuropathien (oder Parästhesien) wurde berichtet
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Häufig: Husten, nasale Symptome
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Selten: Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall Selten: Anstieg der Serumamylase. Über Fälle von Pankreatitis wurde berichtet
Leber- und Gallenerkrankungen		Gelegentlich: vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT) Selten: Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag (ohne systemische Symptome) Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	Häufig: Hautausschlag, Alopezie Selten: Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden Selten: Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit	Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber

Wirkmechanismus: Abacavir und Lamivudin sind nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer 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-nukleosidanologen 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 (EC₅₀) oder eine 50%ige Hemmung (IC₅₀) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszelltyp.

Die Schwankungsbreite der mittleren EC₅₀-Werte für Abacavir bei HIV-1IIIIB- und HIV-1HXB2-Laborstämmen betrug 1,4 bis 5,8 µM. Die Schwankungsbreite der mittleren oder medianen EC₅₀-Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3 µM. Die mittlere EC₅₀ 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 EC₅₀-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 EC₅₀-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-Anti-

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung mit Lamivudin oder Zidovudin 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.

virogram™-Testsystemen (n = 92, Studie COL40263) oder des halbautomatisierten Monogram-Biosciences-PhenoSense™-Test-systemen (n = 138, Studie ESS30009) untersucht. Dabei wurden mediane EC₅₀-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 EC₅₀-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 (IC₅₀-Änderungen < 2,5fach) und Lamivudin (IC₅₀-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 Y115F) assoziiert. Die Selektion für die M184V-Mutation erfolgte zuerst und resultierte in einer zweifachen Erhöhung der IC₅₀. 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 IC₅₀ für den Wildtyp HXB2 beträgt 0,24 bis 0,6 µM, während die IC₅₀ 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 3). 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.

Siehe Tabelle 3

TAM-Mutationen könnten selektiert werden, wenn Thymidinaloga 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 Thymidinalogon 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 Nucleosidinhibitoren 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 ≤ 0,012) verbunden war. Darüber

Tabelle 3:

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).

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.

Siehe Tabelle 4

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-nukleosidanalogen 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 Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 4:

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-assoziierte Mutationen	22	-0,82	32 %
Drei beliebige NRTI-assoziierte Mutationen	19	-0,30	5 %
Vier oder mehr NRTI-assoziierte Mutationen	28	-0,07	11 %

Tabelle 5: 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	Anteil mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	
TLOVR-Analyse		
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	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)
Alle Patienten		

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 in Tabelle 6 auf Seite 9 zusammengefasst.

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 Tabelle 7 zusammengefasst.

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.

Tabelle 6: **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%)

Tabelle 7: **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 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.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

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.

Siehe Tabelle 9

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 fortzuführen 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 Analysemethode.

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

Tabelle 8: Anzahl Patienten in der Studie CAL30001 mit < 50 Kopien/ml in Woche 48 anhand der genotypischen Sensitivitätsskala der OBТ und der Anzahl der Ausgangs-Mutationen

	ABC/3TC FDC QD (n = 94) Anzahl an Ausgangs-Mutationen ¹				ABC BID + 3TC QD (n = 88) Alle
	Alle	0–1	2–5	6+	
GSS bei OBТ	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

Tabelle 9: Anzahl Patienten in der Studie CNA30021 mit < 50 Kopien/ml in Woche 48 anhand der genotypischen Sensitivitätsskala der OBТ und der Anzahl der Ausgangs-Mutationen

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (n = 384) Anzahl an Ausgangs-Mutationen ¹				ABC BID + 3TC QD + EFV QD (n = 386) Alle
	All	0–1	2–5	6+	
Genotypische SS in OBТ	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

anhand einer 3armigen Crossover-Bioverfügbarkeitsstudie an Probanden (n = 30) nach einmaliger Dosierung gezeigt, in der die fixe Kombination im Nüchternzustand gegen 2 × 300 mg Abacavir-Tabletten plus 2 × 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 betragen 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 betragen 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 IC₅₀ 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 5 bis 7 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 < 50 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 intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP auf 16 bis 19 Stunden verlängert im Vergleich zur Halbwertszeit von 5 bis 7 Stunden von Lamivudin im Plasma. 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 < 50 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 AUC_{24} -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 AUC_{24} -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 Nucleosidanaloga, 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-Höchstdosen 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 7fachen 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 24fachen 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 Embryonalletalität 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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

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

Januar 2018

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Service Tel.: 0800 4 52 96 22
Service Fax: 0800 4 52 96 23
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com
<http://www.viivhealthcare.com>

Pae 21708

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt