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 (E 110) 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, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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 1mal 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 eines der arzneilich wirksamen Bestandteile 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 Personengruppe 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 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).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Für Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor, daher wird die Anwendung von Kivexa nicht empfohlen, sofern nicht als notwendig erachtet. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich; falls möglich, wird eine Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Kivexa ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Information zu Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir im Kasten in den Abschnitten 4.4 und 4.8.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen.

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.

Überempfindlichkeitsreaktion (siehe auch Abschnitt 4.8)
In einer klinischen Studie entwickelten 3,4% der HLA-B*5701-negativen Patienten unter der Abacavir-Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion.
Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels mit einem erheblich erhöhten Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir einhergeht. Basierend auf den Ergebnissen der prospektiven Studie CNA106030 (PREDICT-1) führte eine Testung auf das HLA-B*5701-Allel vor Therapiebeginn mit nachfolgendem Ausschluss der Patienten mit diesem Allel von der Abacavir-Therapie zu einer signifikanten Verringerung der Häufigkeit Abacavir-induzierter Überempfindlichkeitsreaktionen. Man geht davon aus, dass in Populationen ähnlich der in der PREDICT-Studie 48% bis 61% der Patienten mit dem HLA-B*5701-Allel eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln werden, verglichen mit 0% bis 4% der Patienten, die nicht Träger des HLA-B*5701-Allels sind.
Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus früheren retrospektiven Studien überein.
Als Konsequenz sollte jeder HIV-infizierte Patient, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, vor Beginn der Behandlung mit Abacavir auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels getestet werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.1).
Bei jedem mit Abacavir behandelten Patienten muss die klinische Diagnose einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion die Basis für die klinische Entscheidungsfindung bleiben. Es ist zu beachten, dass ein Teil der Patienten mit klinisch vermuteter Überempfindlichkeitsreaktion nicht das HLA-B*5701-Allel in sich trug. Daher ist es auch bei Nichtvorhandensein des HLA-B*5701-Allels wichtig, wegen der Gefahr einer schweren oder lebensbedrohlichen Reaktion Abacavir dauerhaft abzusetzen und Patienten nicht erneut mit Abacavir zu behandeln, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann.
In der PREDICT-1-Studie wurde zu Forschungszwecken ein Hauttest verwendet, der aber keinen Nutzen im klinischen Patientenmanagement hat und deshalb in der klinischen Situation nicht verwendet werden sollte.
- ***Klinische Beschreibung***

Überempfindlichkeitsreaktionen werden durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen trat Fieber und/oder Hautausschlag als Teil des Syndroms auf.
Andere Anzeichen oder Symptome können respiratorische Anzeichen und Symptome wie Dyspnoe, Halsschmerzen, Husten und abnorme Röntgenthoraxbefunde (vor allem lokalisierbare Infiltrate), gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen sein. Diese Symptome können dazu führen, dass eine Hypersensitivitätsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird. Andere häufig beobachtete Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion können Lethargie oder ein allgemeines Krankheitsgefühl, sowie Muskel- und Gelenkbeschwerden (Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie) sein.
Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.
- ***Klinischer Umgang / Vorgehensweise***

Die Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion treten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf, allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden; besonders während der ersten zwei Monate der Behandlung mit Abacavir müssen ärztliche Untersuchungen mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden.
Unabhängig von ihrem HLA-B*5701-Status müssen Patienten, bei denen während der Therapie eine Überempfindlichkeit diagnostiziert wird, Kivexa sofort absetzen.
Kivexa oder jedes andere Abacavir-haltige Arzneimittel (z.B. Ziagen oder Trizivir) darf von Patienten, die eine Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen haben, nie wieder eingenommen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Symptome verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen.
Um Verzögerungen bei der Diagnosestellung zu vermeiden und das Risiko einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion zu minimieren, muss Kivexa dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen (respiratorische Erkrankungen, grippeähnliche Erkrankungen, Gastroenteritis oder Reaktionen auf andere Arzneimittel) in Frage kommen.
Besondere Vorsicht ist bei solchen Patienten geboten, die gleichzeitig eine Behandlung mit Kivexa und anderen Arzneimitteln beginnen, die bekannterweise toxische Hautreaktionen verursachen (z.B. nicht-

nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer-NNRTI). Es ist derzeit schwierig, zwischen den von anderen Arzneimitteln verursachten Hautausschlägen und der durch Abacavir hervorgerufenen Überempfindlichkeitsreaktion zu unterscheiden.

- ***Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung***

Unabhängig vom HLA-B*5701-Status des jeweiligen Patienten muss, falls die Behandlung mit einem Abacavir-haltigen Arzneimittel aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde und eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir in Betracht gezogen wird, der Grund für den Abbruch festgestellt werden, um zu beurteilen, ob bei dem Patienten Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten waren. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, darf Kivexa oder irgendein anderes Arzneimittel, das Abacavir enthält (z. B. Ziagen oder Trizivir), nie wieder eingenommen werden.

Nach Wiederaufnahme einer Therapie mit Abacavir sind rasch einsetzende, z.T. lebensbedrohlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die zum Zeitpunkt des ersten Absetzens von Abacavir nur ein typisches Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion zeigten (Hautausschlag, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl). Das häufigste isoliert auftretende Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion war Hautausschlag. Darüber hinaus wurde in sehr seltenen Fällen eine Überempfindlichkeitsreaktion bei Patienten beschrieben, die Abacavir nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hatten (d.h. Patienten, bei denen vorher klinisch davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen). Wenn entschieden wird, Abacavir bei solchen Patienten erneut einzusetzen, muss dies in beiden Fällen in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir bei Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701Status, die vorher Abacavir vertragen hatten, wird eine Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels empfohlen. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir bei Patienten, die positiv auf HLA-B*5701 getestet wurden, wird nicht empfohlen und sollte nur in Ausnahmefällen, in denen der zu erwartende Nutzen das Risiko überwiegt, und unter engmaschiger klinischer Überwachung erfolgen.

- ***Grundlegende Informationen für den Patienten***

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass die Patienten über die folgenden Informationen zur Überempfindlichkeitsreaktion vollständig aufgeklärt sind:

– die Patienten müssen aufgeklärt werden über die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch Abacavir, die zu einer lebensbedrohlichen Reaktion und zum Tod führen kann, und darüber, dass das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion erhöht ist, wenn sie HLA-B*5701-Träger sind.
– Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass auch HLA-B*5701-negative Patienten eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln können. Deshalb MUSS JEDER Patient, der Anzeichen oder Symptome einer möglichen Überempfindlichkeit entwickelt, sofort Kontakt zu seinem Arzt aufnehmen.
– Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Abacavir sollen daran erinnert werden, dass sie unabhängig von ihrem HLA-B*5701-Status niemals wieder Kivexa oder ein anderes Abacavirhaltiges Arzneimittel (z.B. Ziagen oder Trizivir) einnehmen dürfen.
– um eine Wiedereinnahme von Abacavir bei Patienten, die bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, zu verhindern, sollten diese Patienten ihre restlichen Kivexa Filmtabletten gemäß den örtlichen Bestimmungen vernichten und Ihren Arzt oder Apotheker um Rat fragen.
– Patienten, die Kivexa aus irgendeinem Grund abgesetzt haben, insbesondere wegen Nebenwirkungen oder einer Erkrankung, müssen darauf hingewiesen werden, vor einer erneuten Einnahme mit ihrem Arzt zu sprechen.
– die Patienten sollten auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Kivexa-Einnahme hingewiesen werden.
– jeder Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation, die in jeder Kivexa-Packung enthalten ist, zu lesen.
– die Patienten sollten daran erinnert werden, dass es wichtig ist, den Patientenpass aus der Packung zu entnehmen und immer bei sich zu tragen.

Laktatazidose: Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifische Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

Die Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.

Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte bei Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei der Verabreichung von Nukleosidanaloga an jeden Patienten (vor allem an adipöse Frauen)

mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen sowie Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe dar.
Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen engmaschig überwacht werden.
Lipodystrophie: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).
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 1mal 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 Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht belegt. Kivexa ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
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.
Chronische Hepatitis B oder C: 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).
Da die Metabolisierung von Abacavir (ABC) und Ribavirin (RBV) über die gleichen Phosphorylierungswege erfolgt, wurde eine mögliche intrazelluläre Wechselwirkung zwischen diesen Arzneimitteln angenommen, die zu einer Verminderung der intrazellulären, phosphorylierten Ribavirin-Metaboliten führen könnte. Eine mögliche Folge wäre eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) der Hepatitis C (HCV) bei Hepatitis C-Virus- koinfizierten Patienten, die mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt werden. In der Literatur werden bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Abacavir und Ribavirin sich widersprechende klinische Befunde berichtet. Einige Daten deuten darauf hin, dass bei HIV/HCV- koinfizierten Patienten, die eine Abacavir-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) erhalten, das Risiko für eine geringere Ansprechrate auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin besteht. Wenn Arzneimittel, die Abacavir und Ribavirin enthalten, gleichzeitig eingenommen werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).
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. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und metabolische Störungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Nebenwirkungen sind meist vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll kli-

nisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht 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-carinii-Pneumonie. 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 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 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 irgendeinem anderen Lamivudin - oder Emtricitabin - enthaltenden Arzneimittel 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-P450Enzyme 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, es sei denn, der Patient hat eine eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Einnahme hoher Dosen Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Behandlung der Pneumocystis-jirovecii-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.	
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.	
ANTIHISTAMINIKA (HISTAMIN H_2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Ranitidin/ Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung 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 Dosisanpassung 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 ausgeschie-	

	den.	
ZYTOTOXISCHE ARZNEIMITTEL		
Cladribin/ Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. In vitro 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).
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.	
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
Ribavirin/ Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass intrazelluläre, phosphorylierte Metaboliten vermindert werden.	Wenn die beiden Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
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.	

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 i 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 arzneilich wirksamen Bestandteils oder einem anderen der zur Behandlung der HIV-Infektion angewendeten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Überempfindlichkeit gegen Abacavir (siehe auch Abschnitt 4.4)

In einer klinischen Studie entwickelten 3,4% der HLA-B*5701-negativen Patienten unter Abacavir-Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion. In klinischen Studien mit Abacavir 600 mg einmal täglich lag die berichtete Häufigkeit an Überempfindlichkeitsreaktionen innerhalb des für Abacavir 300 mg zweimal täglich beschriebenen Bereichs.

Einige Überempfindlichkeitsreaktionen waren lebensbedrohlich und verliefen trotz Vorsichtsmaßnahmen tödlich. Diese Reaktion wird durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten Überempfindlichkeitsreaktionen auch ohne Fieber oder Hautausschlag auf.

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

Haut: Hautausschlag (gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)

Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund

Respirationstrakt: Dyspnoe, ***Husten***, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen (akutes Lungenversagen), respiratorische Insuffizienz

Sonstige: Fieber, Lethargie, allgemeines Krankheitsgefühl, Ödeme, Lymphadenopathie, Blutdruckabfall, Konjunktivitis, Anaphylaxie

Neurologisches System/Psyche: Kopfschmerzen, Parästhesie

Blutbild: Lymphopenie

Leber/Pankreas: Erhöhte Leberwerte, Hepatitis, Leberversagen

Muskel- und Skelettsystem: Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase

Urogenitaltrakt: Erhöhung des Kreatinins, Nierenversagen

Bei einigen Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion wurde anfänglich eine Gastroenteritis, eine respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis oder Pharyngitis) oder eine grippeähnliche Erkrankung vermutet. Die Verzögerung der Diagnose der Überempfindlichkeitsreaktion führte zu einem Fortsetzen oder einer Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir und damit zu einer Verstärkung der Überempfindlichkeitsreaktionen oder zum Tod. Daher muss bei Patienten mit Symptomen, die auf diese Erkrankungen hinweisen, eine Überempfindlichkeitsreaktion in Betracht gezogen und sorgfältig abgeklärt werden.

Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen (mediane Zeit bis zum Auftreten 11 Tage) nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf, allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten. Eine engmaschige medizinische Überwachung ist während der ersten zwei Monate erforderlich, und Untersuchungen müssen mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden.
Es ist jedoch wahrscheinlich, dass eine intermittierende Therapie das Risiko einer Sensibilisierung und das Auftreten von klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht. Folglich sollten die Patienten auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Kivexa-Einnahme hingewiesen werden.
Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Symptome verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Unabhängig vom HLA-B*5701Status müssen Patienten, die eine solche Überempfindlichkeitsreaktion entwickeln, Kivexa absetzen und dürfen Kivexa oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z.B. Ziagen oder Trizivir) nie wieder einnehmen.
Um Verzögerungen bei der Diagnosestellung zu vermeiden und das Risiko einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion zu minimieren, muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen (respiratorische Erkrankungen, grippeähnliche Erkrankungen, Gastroenteritis oder Reaktionen auf andere Arzneimittel) in Frage kommen.
Nach Wiederaufnahme einer Therapie mit Abacavir sind rasch einsetzende, z.T. lebensbedrohlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die zum Zeitpunkt des ersten Absetzens von Abacavir nur ein typisches Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion zeigten (Hautausschlag, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl). Das häufigste isoliert auftretende Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion war Hautausschlag. Darüber hinaus wurde in sehr seltenen Fällen eine Überempfindlichkeitsreaktion bei Patienten beschrieben, die Kivexa nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hatten. Wenn entschieden wird, Abacavir bei solchen Patienten erneut einzusetzen, muss dies in beiden Fällen in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.
Jeder Patient muss auf die Gefahr einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir hingewiesen werden.
Viele der in der Tabelle unten aufgelisteten Nebenwirkungen treten häufig (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) 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. Wenn Kivexa aufgrund solcher Symptome bei Patienten abgesetzt wurde und entschieden wird, ein Abacavir-haltiges Arzneimittel erneut einzusetzen, muss dies in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist (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 (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

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	
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	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall

	Selten: Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher	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 Knochenerkrankungen		Häufig: Arthralgie, Muskelbeschwerden Selten: Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit	Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Gabe von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die üblicherweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) 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 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 Haemodialyse 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 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.
Es hat sich gezeigt, dass Lamivudin und Zidovudin bei der Hemmung der Replikation von HIV in Zellkulturen stark synergistisch wirken. Abacavir zeigt in vitro in Kombination mit Amprenavir, Nevirapin und Zidovudin synergistische Effekte. In Kombination mit Didanosin, Stavudin und Lamivudin zeigen sich additive Effekte.
Antivirale Aktivität in vitro:
Sowohl Abacavir als auch Lamivudin zeigten in einigen Zell-typen, 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 EC50-Werte für Abacavir bei HIV-1IIIB- 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 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-2Isolate 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 Ami-

nosäurensequenz-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 >500Fache) 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%)
TAMs[3]	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 ≤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-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%

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 der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Ergebnis der Wirksamkeitsanalyse in Woche 48 in der Studie CNA30021 nach Ausgangs-HIV-1-RNA- und CD4-Kategorien (ITTe, 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 2mal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir 1mal täglich gegenüber Abacavir 2mal täglich zu ziehen.

Es war eine niedrige, ähnliche Gesamthäufigkeit an virologischem Versagen (Viruslast >50 Kopien/ml) in den Behandlungsgruppen sowohl mit 1mal täglicher als auch mit 2mal 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 1mal täglicher im Vergleich zur Gruppe mit 2mal 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 Wirk-

samkeit 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 (TDC/FTC, 300 mg/200 mg); diese wurden nicht antiretroviral vorbehandelten, HLA-B*5701-negativen HIV-1infizierten 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 log_{10} Kopien/ml vs. -1,83 log_{10} 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) Anzahl an Ausgangs-Mutationen[1]				***ABC BID + 3TC QD (n=88)***
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) Anzahl an Ausgangs-Mutationen[1]				***ABC BID + 3TC QD + EFV QD (n=386)***
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 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 anhand einer 3armigen Crossover-Bioverfügbarkeitsstudie an Probanden (n = 30) nach einmaliger Dosierung gezeigt, in der die fixe Kombination im Nüchternzustand gegen 2mal 300 mg Abacavir-Tabletten plus 2mal 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 1mal 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 Plasmaproteine 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 2mal täglich verabreicht wurde. 2 – 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 –

10%) gering.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir 2mal 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 Faeces 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 eingeschränkter Nierenfunktion 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 2mal 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 1mal 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 1mal täglich erhielten, war die intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP auf 16 – 19 Stunden verlängert im Vergleich zur Halbwertszeit von 5 – 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 2mal täglich. Insgesamt stützen diese Daten die Anwendung von 300 mg Lamivudin und 600 mg Abacavir 1mal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination, 1mal täglich gegeben, in einer Zulassungsstudie belegt (CNA 30021 – siehe Klinische Erfahrung).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Es liegen keine Daten zur Anwendung von Kivexa bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Es liegen pharmakokinetische Daten für die einzelnen Bestandteile Abacavir und Lamivudin vor.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit geringfügiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad 5 – 6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten. Die Ergebnisse zeigten im Mittel einen 1,89fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich eine Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit geringfügiger Leberfunktionsstörung zu geben.

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: 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 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 – 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 2jähriger Anwendung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7 – 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 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 (E 110)

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 opaken weißen Blisterpackungen (PVC/ PVDC/Aluminium) sowie weißen Flaschen (Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindergesicherten Verschluss.
Bündelpackungen mit 90 (3 Packungen mit jeweils 30) Filmtabletten in opaken weißen Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium).
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
EU/1/04/298/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
17. Dezember 2004 / 17. November 2014

10. Stand der Information
Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.