

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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 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 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 erforderlich, einschließlich einer Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel, falls möglich (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) **nie wieder eingenommen werden**.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.
- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Kivexa-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir zu vermeiden.

#### Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

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

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

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden**. Nach Absetzen von Abacavir

verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

### Gewicht und metabolische Parameter

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

### Pankreatitis

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

### Risiko eines virologischen Versagens

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

### Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kivexa bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen 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 Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion gegen asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-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 Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Opportunistische Infektionen

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

#### 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.

| Arzneimittelklassen                                                                                                 | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen<br>Mittelwertes (%)<br>(Möglicher Mechanismus)                                             | Empfehlung zur<br>Komedikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>                                                                                 |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Didanosin/Abacavir                                                                                                  | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                               | Keine Dosis-Anpassung notwendig.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Didanosin/Lamivudin                                                                                                 | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zidovudin/Abacavir                                                                                                  | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zidovudin/Lamivudin<br>Einzeldosis 300 mg Zidovudin<br>Einzeldosis 150 mg Lamivudin                                 | Lamivudin: AUC ↔<br>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.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ANTIINFEKTIVA</b>                                                                                                |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir                                                                | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                               | Keine Anpassung der Kivexa-Dosis notwendig.<br><br>Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden.<br>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 %<br><br>Trimethoprim: AUC ↔<br>Sulfamethoxazol: AUC ↔<br><br>(Inhibition des Transporters für organische Kationen) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



| Arzneimittelklassen        | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen<br>Mittelwertes (%)<br>(Möglicher Mechanismus)                                                                        | Empfehlung zur<br>Komedikation                                                                                                                        |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                       |
| MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                       |
| Rifampicin/Abacavir        | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>Überwachung der Phenytoin-Konzentration erforderlich. |
| Phenytoin/Lamivudin        | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                                                          |                                                                                                                                                       |

| Arzneimittelklassen                                               | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen<br>Mittelwertes (%)<br>(Möglicher Mechanismus)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Empfehlung zur<br>Komedikation                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| ANTI-HISTAMINIKA (HISTAMIN H <sub>2</sub> -REZEPTOR-ANTAGONISTEN) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| Ranitidin/Abacavir                                                | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Keine Dosis-Anpassung notwendig.                                                                            |
| Ranitidin/Lamivudin                                               | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br>Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.<br>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.<br><br>Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.<br>Cimetidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.                                                                                                                                                             |                                                                                                             |
|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| ZYTOTOXISCHE ARZNEIMITTEL                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| Cladribin/Lamivudin                                               | Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.<br><br><i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin. | Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |

| Arzneimittelklassen                                                                                                                           | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen<br>Mittelwertes (%)<br>(Möglicher Mechanismus)                                                                                    | Empfehlung zur<br>Komedikation                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| OPIOIDE                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Methadon/Abacavir<br>(40 bis 90 mg einmal täglich<br>über 14 Tage/Einzeldosis<br>600 mg, anschließend 600 mg<br>zweimal täglich über 14 Tage) | Abacavir: AUC ↔<br>C <sub>max</sub> ↓ 35 %<br><br>Methadon: CL/F ↑ 22 %                                                                                                        | Keine Anpassung der Kivexa-<br>Dosis notwendig.<br><br>Eine Anpassung der Methadon-<br>Dosis ist bei der Mehrzahl der<br>Patienten wahrscheinlich nicht<br>notwendig; gelegentlich kann<br>jedoch eine Adjustierung der<br>Methadon-Dosis erforderlich<br>sein. |
| Methadon/Lamivudin                                                                                                                            | Wechselwirkungen wurden<br>nicht untersucht.                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| RETINOIDE                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Retinoidverbindungen<br>(z. B. Isotretinoin)/Abacavir                                                                                         | Wechselwirkungen wurden<br>nicht untersucht.<br><br>Wechselwirkungen sind<br>aufgrund des gemeinsamen<br>Verstoffwechselungsweges über<br>die Alkoholdehydrogenase<br>möglich. | Es sind keine ausreichenden<br>Daten vorhanden, um eine<br>Dosisanpassung empfehlen zu<br>können.                                                                                                                                                               |
| Retinoidverbindungen<br>(z. B. Isotretinoin)/Lamivudin                                                                                        | Wechselwirkungen wurden<br>nicht untersucht.                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| VERSCHIEDENE                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ethanol/Abacavir<br>(0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg<br>Einzeldosis)                                                                              | Abacavir: AUC ↑ 41 %<br>Ethanol: AUC ↔<br><br>(Inhibition der<br>Alkoholdehydrogenase)                                                                                         | Keine Dosis-Anpassung<br>notwendig.                                                                                                                                                                                                                             |
| Ethanol/Lamivudin                                                                                                                             | Wechselwirkungen wurden<br>nicht untersucht.                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

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

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

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

#### *Mitochondriale Funktionsstörung*

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

#### Stillzeit

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

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

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen 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.

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Überempfindlichkeit gegen Abacavir

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

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

|                                     |                                                                                                                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Haut</i>                         | <b>Hautausschlag</b> (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)                                               |
| <i>Gastrointestinaltrakt</i>        | <b>Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen</b> , Geschwüre im Mund                                          |
| <i>Atemwege</i>                     | <b>Dyspnoe, Husten</b> , Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz        |
| <i>Sonstiges</i>                    | <b>Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein</b> , Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie |
| <i>Neurologisches System/Psyche</i> | <b>Kopfschmerzen</b> , Parästhesie                                                                                 |
| <i>Blutbild</i>                     | Lymphopenie                                                                                                        |
| <i>Leber/Pankreas</i>               | <b>Erhöhte Leberfunktionswerte</b> , Hepatitis, Leberversagen                                                      |
| <i>Muskel- und Skelettsystem</i>    | <b>Myalgie</b> , selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte                                   |
| <i>Urogenitaltrakt</i>              | 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 pädiatrische Patienten (im Alter von 12 Monaten bis  $\leq 17$  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 Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

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



### Antivirale Aktivität *in vitro*

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

Die Schwankungsbreite der mittleren  $EC_{50}$ -Werte für Abacavir bei HIV-1IIB- und HIV-1HXB2-Laborstämmen betrug 1,4 bis 5,8  $\mu M$ . Die Schwankungsbreite der mittleren oder medianen  $EC_{50}$ -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3  $\mu M$ . Die mittlere  $EC_{50}$  bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 1,57 bis 7,5  $\mu M$  für Abacavir und von 0,16 bis 0,51  $\mu M$  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  $\mu M$ , gegen Gruppe-O-Subtypen 0,022 bis 1,21  $\mu M$  und gegen HIV-2-Isolate 0,024 bis 0,49  $\mu M$ . Bei peripheren mononukleären Blutzellen betrug die Schwankungsbreite der  $EC_{50}$ -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Subtypen (A-G) 0,001 bis 0,170  $\mu M$ , bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160  $\mu M$  und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120  $\mu M$ .

Vor Behandlungsbeginn entnommene HIV-1-Proben von nicht vorbehandelten Patienten ohne eine Resistenz-assoziierte Aminosäure-Substitution wurden entweder mittels des automatisierten Virco-Antivirogram<sup>TM</sup>-Testsystems (n=92, Studie COL40263) oder des halbautomatisierten Monogram-Biosciences-PhenoSense<sup>TM</sup>-Testsystems (n=138, Studie ESS30009) untersucht. Dabei wurden mediane  $EC_{50}$ -Werte von 0,912  $\mu M$  (Schwankungsbreite 0,493 bis 5,017  $\mu M$ ) bzw. 1,26  $\mu M$  (Schwankungsbreite 0,72 bis 1,91  $\mu M$ ) für Abacavir und mediane  $EC_{50}$ -Werte von 0,429  $\mu M$  (Schwankungsbreite 0,200 bis 2,007  $\mu M$ ) bzw. 2,38  $\mu M$  (Schwankungsbreite 1,37 bis 3,68  $\mu M$ ) 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<sub>50</sub>. Kontinuierliche Passagen mit ansteigenden Wirkstoffkonzentrationen führten zur Selektion der Zweifach-RT-Mutanten 65R/184V und 74V/184V und der Dreifach-RT-Mutante 74V/115Y/184V. Zwei Mutationen verleihen eine 7- bis 8fache Änderung der Empfindlichkeit gegen Abacavir, dagegen sind Kombinationen aus drei Mutationen erforderlich, um eine mehr als 8fache Änderung in der Empfindlichkeit zu verleihen. Eine Passage mit einem Zidovudin-resistenten klinischen RTMC-Isolat führt ebenfalls zur Selektion der 184V-Mutation.

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

| <b>Therapie</b>                                          | <b>Abacavir +<br/>Combivir<sup>1</sup></b> | <b>Abacavir +<br/>Lamivudin +<br/>NNRTI</b> | <b>Abacavir +<br/>Lamivudin +<br/>PI (oder<br/>PI/Ritonavir)</b> | <b>Gesamt</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Patientenzahl</b>                                     | 282                                        | 1094                                        | 909                                                              | 2285          |
| <b>Zahl<br/>virologischer<br/>Versager</b>               | 43                                         | 90                                          | 158                                                              | 306           |
| <b>Zahl der<br/>Genotypen<br/>unter der<br/>Therapie</b> | 40 (100%)                                  | 51 (100%) <sup>2</sup>                      | 141 (100%)                                                       | 232 (100%)    |
| <b>K65R</b>                                              | 0                                          | 1 (2%)                                      | 2 (1%)                                                           | 3 (1%)        |
| <b>L74V</b>                                              | 0                                          | 9 (18%)                                     | 3 (2%)                                                           | 12 (5%)       |
| <b>Y115F</b>                                             | 0                                          | 2 (4%)                                      | 0                                                                | 2 (1%)        |
| <b>M184V/I</b>                                           | 34 (85%)                                   | 22 (43%)                                    | 70 (50%)                                                         | 126 (54%)     |
| <b>TAMs<sup>3</sup></b>                                  | 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-Analagon-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 ( $\leq 3\%$ ). Ein logistisches Regressionsmodell für den prädiktiven Wert des Genotyps (adjustierter Ausgangswert für die Plasma-HIV-1 RNA [vRNA], CD4+-Zellzahl, Zahl und Dauer vorangegangener antiretroviraler Therapien) zeigte, dass die Anwesenheit von 3 oder mehr mit NRTI-Resistenz assoziierter Mutationen mit einem verringerten Ansprechen in Woche 4 ( $p=0,015$ ) oder 4 oder mehr Mutationen im Median in Woche 24 ( $p\leq 0,012$ ) verbunden war. Darüber hinaus bewirkt der 69-Insertionskomplex oder die Q151M-Mutation, üblicherweise in Kombination mit den Mutationen A62V, V75I, F77L und F116Y gefunden, einen hohen Grad an Resistenz gegen Abacavir.

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

### *Phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz*

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

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

### Klinische Erfahrung

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

### Nicht vorbehandelte Patienten

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

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

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

Ein vergleichbares klinisches Ansprechen (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -1,7, 95% KI -8,4; 4,9) wurde für beide Kombinationen beobachtet. Aus diesen Ergebnissen kann mit einer 95%igen Sicherheit geschlossen werden, dass der wahre Unterschied nicht größer als 8,4% zu Gunsten der zweimal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir einmal täglich gegenüber Abacavir zweimal täglich zu ziehen.

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

begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|                                                                              | <b>ABC/3TC + EFV<br/>(N = 192)</b> | <b>TDF/FTC + EFV<br/>(N = 193)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Gesamt-Ansprechen</b>                                                     | 114/192<br>(59%)                   | 137/193<br>(71%)                   |
| <b>Ansprechen bei einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von &lt;100.000 Kopien/ml</b> | 61/95<br>(64%)                     | 62/83<br>(75%)                     |
| <b>Ansprechen bei einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von ≥100.000 Kopien/ml</b>    | 53/97<br>(55%)                     | 75/110<br>(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<sub>10</sub> Kopien/ml vs. -1,83 log<sub>10</sub> 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<br>(n = 94)                 |             |             |    | ABC BID +<br>3TC QD<br>(n = 88) |
|----------------------|--------------------------------------------|-------------|-------------|----|---------------------------------|
|                      | Anzahl an Ausgangs-Mutationen <sup>1</sup> |             |             |    |                                 |
| <b>GSS bei OBT</b>   | 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%)                     |
| <b>Nicht bekannt</b> | 8/14 (57%)                                 | 6/14 (43%)  | 2/14 (14%)  | 0  | 2/6 (33%)                       |
| <b>Alle</b>          | 47/94 (50%)                                | 30/94 (32%) | 17/94 (18%) | 0  | 41/88 (47%)                     |

<sup>1</sup> 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<br>(n = 384)      |              |             |    | ABC BID +<br>3TC QD +<br>EFV QD<br>(n = 386) |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------|-------------|----|----------------------------------------------|
|                           | Anzahl an Ausgangs-Mutationen <sup>1</sup> |              |             |    |                                              |
| Genotypische<br>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%)                                 |
| <b>Alle</b>               | 60/125 (48%)                               | 59/125 (47%) | 1/125 (<1%) | 0  | 60/120 (50%)                                 |

<sup>1</sup>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 Analyse-methode.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde gezeigt, dass die fixe Kombination aus Abacavir/Lamivudin (FDC) bioäquivalent zur gemeinsamen Gabe von Lamivudin- und Abacavir-Monopräparaten war. Dies wurde anhand einer 3armigen Crossover-Bioverfügbarkeitsstudie an Probanden (n = 30) nach einmaliger Dosierung gezeigt, in der die fixe Kombination im Nüchternzustand gegen 2 x 300 mg Abacavir-Tabletten plus 2 x 150 mg Lamivudin-Tabletten im Nüchternzustand und gegen die fixe Kombination nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit geprüft wurde. Nach Nüchtern-gabe war kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Resorption, gemessen anhand der Fläche-unter-der-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) 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  $AUC_{\infty}$ -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  $IC_{50}$  von Abacavir von 0,08 µg/ml bzw. 0,26 µM, wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich verabreicht wurde. 2 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung betrug das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit zu der im Serum ungefähr 12%. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

### Biotransformation

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

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

### Elimination

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

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

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 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 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)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . 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<sub>24</sub>-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<sub>24</sub>-Werten führen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

#### Mutagenität und Karzinogenität

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

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

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

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchst Dosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 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 Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz

#### Filmüberzug

Opadry Orange YS-1-13065-A enthält:

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol 400

Polysorbat 80

Gelborange S (E110)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ViiV Healthcare 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**

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

## **ANHANG II**

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

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

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

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor

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

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.



- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

**Der EU-RMP der Abacavir (ABC)-haltigen Produkte (Ziagen, Kivexa und Trizivir) enthält den folgenden Risikominimierungsplan bezüglich Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) auf Abacavir, die ein wichtiges identifiziertes Risiko darstellen:**

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sicherheitsbedenken</b>                         | <b>Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir (einschließlich Risiko einer reduzierten klinischen Vigilanz für die ABC HSR im Anschluss an ein HLA-B*5701-Screening)</b>                                                                                                           |
| <b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>      | In der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) werden detaillierte Informationen und Hinweise bezüglich Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir zur Verfügung gestellt.                                                                                |
| <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b> | <b>Ziel und Gründe:</b> Besseres Verständnis und Bewusstsein für Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir                                                                                                                                                                        |
|                                                    | <b>Vorgeschlagene Maßnahmen:</b> Bereitstellung von aktualisiertem Schulungsmaterial zu Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir für das medizinische Fachpersonal in den Ländern, in denen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Zulassung für Abacavir hält. |
|                                                    | <b>Kriterien zur Verifizierung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überwacht die Umsetzung des Schulungsprogramms mittels Audits.                                                                 |
|                                                    | <b>Vorgeschlagenes Intervall für die Überprüfung:</b> Das Schulungsmaterial wird jährlich überprüft.                                                                                                                                                                                |

Das ABC-HSR-Schulungsprogramm ist seit der ersten Zulassung für Abacavir als Monopräparat, ZIAGEN (USA Dezember 1998, EU Juli 1999), etabliert.

**Die wichtigsten Elemente, die im Schulungsmaterial enthalten sind,** um das Verständnis und das Bewusstsein für Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir zu stärken und um die Informationen in der aktuell genehmigten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu erweitern, sind:

### **1. Diagnose der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir**

**Die mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir hauptsächlich verbundenen Symptome** sind Fieber (~80 %), Exanthem (~70 %), gastrointestinale Symptome (>50 %) wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit und Kopfschmerzen (~50 %) und andere Symptome (~30 %) wie respiratorische, mukosale und muskuloskelettale Symptome.

**Deshalb sollten sich Patienten umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, um ein Absetzen von Abacavir abzuklären, falls:**

- ein Hautausschlag auftritt ODER
- ein oder mehrere Symptome von mindestens zwei der nachfolgenden Gruppen auftreten:
  - Fieber
  - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
  - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
  - extreme Müdigkeit oder Schmerzen oder allgemeines Unwohlsein

## **2. Pharmakogenetische Untersuchung**

HLA-B\*5701 ist der einzige identifizierte pharmakogenetische Marker, der konsistent mit der klinischen Diagnose einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir assoziiert wird. Einige Patienten mit vermuteter Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir weisen jedoch das HLA-B\*5701-Allel nicht auf.

Vor der Einleitung einer Therapie mit Abacavir sollen Ärzte ein Screening auf HLA-B\*5701 durchführen. Der HLA-B\*5701-Status muss immer dokumentiert und dem Patienten vor Beginn der Therapie erklärt werden. Die klinische Diagnose einer vermuteten Überempfindlichkeit auf Abacavir bleibt die Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung. Das HLA-B\*5701-Screening zur Ermittlung des Risikos für eine Abacavir-Überempfindlichkeit sollte niemals eine angemessene klinische Vigilanz und das individuelle Management von Patienten ersetzen. Wenn eine Überempfindlichkeit auf Abacavir aus klinischen Gründen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Abacavir unabhängig von dem Ergebnis des HLA-B\*5701-Screenings dauerhaft abgesetzt und die Einnahme nicht wieder begonnen werden. Bei Patienten mit unbekanntem HLA-B\*5701-Status, die Abacavir zuvor vertragen haben, wird vor der Wiederaufnahme einer Behandlung mit Abacavir ebenfalls ein Screening empfohlen.

## **3. Management der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Abacavir**

Unabhängig vom HLA-B\*5701-Status müssen Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion diagnostiziert wurde, Abacavir sofort absetzen. Die Symptome können zu jeder Zeit während der Behandlung mit Abacavir auftreten. Sie treten jedoch gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen der Behandlung auf. Wird die Abacavir-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Nach dem Absetzen von Abacavir sollten die Symptome der Überempfindlichkeitsreaktion gemäß üblicher Behandlungsstandards therapiert werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung kann zu schnelleren und schwereren Reaktionen führen, die tödlich sein können. Die Wiederaufnahme der Behandlung ist daher kontraindiziert.

## **4. Überempfindlichkeits-Fallstudien**

Das Schulungsmaterial enthält drei Modell-Fallstudien, um verschiedene klinische Szenarien und ihr Management aufzuzeigen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON BLISTERPACKUNG**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten  
Abacavir/Lamivudin

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

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

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Entnehmen Sie den beiliegenden Patientenpass, dieser enthält wichtige Sicherheitsinformationen.

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

„Hier ziehen“

#### **8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 30°C lagern

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/04/298/002

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Verschreibungspflichtig.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|--------------------------------------|

kivexa

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**3x30 TABLETTEN, VERPACKT IN DURCHSICHTIGER PLASTIKFOLIE**  
**Bündel etikett für 90iger Packung (3 Packungen mit jeweils 30 Filmtabletten), verpackt in durchsichtiger Plastikfolie**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten  
Abacavir/Lamivudin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung mit 90 (3 Packungen mit jeweils 30) Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

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

### **8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Nicht über 30°C lagern

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

EU/1/04/298/003

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Verschreibungspflichtig.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b> |
|--------------------------------------|



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

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

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten  
Abacavir/Lamivudin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Entnehmen Sie den beiliegenden Patientenpass, dieser enthält wichtige Sicherheitsinformationen.

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

„Hier ziehen“

**8. VERFALLSDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern

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

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

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

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

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

kivexa

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> |
|-----------------------------------------|

Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten  
Abacavir/Lamivudin

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|--------------------------------------------------|

ViiV Healthcare UK Limited

|                         |
|-------------------------|
| <b>3. VERFALLSDATUM</b> |
|-------------------------|

EXP

|                              |
|------------------------------|
| <b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|------------------------------|

Lot

|                           |
|---------------------------|
| <b>5. WEITERE ANGABEN</b> |
|---------------------------|

## PATIENTENPASS KIVEXA FILMTABLETTEN

### SEITE 1

**WICHTIG - PATIENTENPASS**  
**Kivexa (Abacavir/Lamivudin) Filmtabletten**  
**Tragen Sie diese Karte immer bei sich.**

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

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

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

(siehe Rückseite der Karte)

### SEITE 2

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

Arzt: ..... Tel: .....

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

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

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten Abacavir/Lamivudin

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

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

### WICHTIGE INFORMATION — Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Die Kivexa-Packung enthält einen **Patientenpass**, der Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Abacavir aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Kivexa und wofür wird es angewendet?

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

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

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

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

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

### Kivexa darf nicht eingenommen werden,

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

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

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

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

### Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

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

**Überempfindlichkeitsreaktion** (eine schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln.

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

### Herzinfarktrisiko

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Abacavir das Herzinfarktrisiko erhöhen kann.

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

### Achten Sie auf wichtige Symptome

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

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

### Schützen Sie andere Menschen

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um eine Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

### **Einnahme von Kivexa zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

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

### **Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Kivexa angewendet werden:**

- Emtricitabin, zur Behandlung der **HIV-Infektion**
  - andere Lamivudin-enthaltende Arzneimittel, zur Behandlung der **HIV-Infektion** oder der **Hepatitis-B-Infektion**
  - hohe Dosen von **Trimethoprim/Sulfamethoxazol**, einem Antibiotikum
  - Cladribin, zur Behandlung der **Haarzell-Leukämie**.
- Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden.

### **Wechselwirkungen einiger Arzneimittel mit Kivexa**

Zu diesen gehören:

- **Phenytoin**, zur Behandlung von **Epilepsien**.  
**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie Phenytoin einnehmen. Ihr Arzt kann eine engmaschigere Überwachung für erforderlich halten, während Sie Kivexa einnehmen.
- **Methadon**, zur **Heroinsubstitution**. Abacavir erhöht die Geschwindigkeit, mit der Methadon aus Ihrem Körper entfernt wird. Wenn Sie Methadon einnehmen, werden Sie auf Anzeichen von Entzugssymptomen hin untersucht werden. Gegebenenfalls muss Ihre Methadon-Dosis angepasst werden.  
**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie Methadon einnehmen.

### **Schwangerschaft**

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

### **Stillzeit**

**HIV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen**, da die HIV-Infektion über die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Die Inhaltsstoffe von Kivexa können in geringen Mengen ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

**Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt darüber.**

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

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

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Kivexa Tabletten**

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



### 3. Wie ist Kivexa einzunehmen?

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

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

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

#### **Bleiben Sie in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt**

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

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

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

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Kivexa vergessen haben**

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

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Kivexa abbrechen**

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

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

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

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

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

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

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

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

##### **Überempfindlichkeitsreaktionen**

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

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

##### **Bei wem können diese Reaktionen auftreten?**

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

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

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

##### **Welche Symptome können auftreten?**

Die häufigsten Symptome sind:

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

Andere häufige Symptome sind:

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

Weitere Symptome sind:

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

**Wann können diese Symptome auftreten?**

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

**Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung:**

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

**Ihr Arzt kann Sie anweisen, die Einnahme von Kivexa abubrechen.**

**Wenn Sie Kivexa abgesetzt haben**

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

Wenn Sie die Einnahme von Kivexa aus irgendeinem Grund abgebrochen haben - insbesondere, wenn Sie der Meinung waren, Nebenwirkungen oder eine andere Erkrankung zu bekommen:

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

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die wieder mit der Einnahme von Abacavir begonnen haben, die aber vor Absetzen von Abacavir nur eines der im Patientenpass aufgeführten Symptome zeigten.

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

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

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

Die Kivexa-Packung enthält einen **Patientenpass**, der Sie und medizinisches Personal auf Überempfindlichkeitsreaktionen aufmerksam machen soll. **Diese Karte sollten Sie von der Packung ablösen und immer bei sich tragen.**

### **Häufige Nebenwirkungen**

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

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

### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

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

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

### **Seltene Nebenwirkungen**

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

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

Seltene, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

- Anstieg eines Enzyms namens *Amylase*.

### **Sehr seltene Nebenwirkungen**

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

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

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

Sehr seltene, in Bluttests erkennbare Nebenwirkungen sind:

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

## **Sollten bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten**

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

## **Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie**

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

## **Symptome einer Infektion und Entzündung**

### **Alte Infektionen können wieder aufflammen.**

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

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Atemschwierigkeiten

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

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

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

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

## **Sie können Probleme mit Ihren Knochen haben**

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

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

### **Anzeichen einer Osteonekrose können sein:**

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

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

**Informieren Sie Ihren Arzt.**

## **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Kivexa aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Nicht über 30°C lagern.

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Kivexa enthält**

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

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

### **Wie Kivexa aussieht und Inhalt der Packung**

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

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/byba  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viivhealthcare.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

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

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