FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abacavir/Lamivudin HEXAL 600 mg/300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Abacavirhydrochlorid, entsprechend 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1,4 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Orangefarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette (20,6 mm x 9,1 mm), mit der Prägung „300“ auf einer Seite und „600“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Abacavir/Lamivudin HEXAL 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 Abacavir/Lamivudin HEXAL beträgt 1 Filmtablette 1-mal täglich.

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

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

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

Nierenfunktionsstörung
Abacavir/Lamivudin HEXAL wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Lamivudin-Exposition ist jedoch bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
Leberfunktionsstörung
Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Abacavir/Lamivudin nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine sorgfältige Überwachung und; sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abacavir/Lamivudin 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

Abacavir/Lamivudin HEXAL kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Gelborange-S-Aluminiumsalz 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 Abacavir/Lamivudin relevanten Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise.

Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)
Abacavir ist mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Diese sind durch Fieber und/oder Hautausschlag,

verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen, charakterisiert. Von den unter Abacavir beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen waren manche lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden.

Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Abacavir/Lamivudin HEXAL 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.
- **Abacavir/Lamivudin HEXAL muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Abacavir/Lamivudin HEXAL-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.
- Wurde die Behandlung mit Abacavir/Lamivudin HEXAL wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen **Abacavir/Lamivudin HEXAL 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 Abacavir/Lamivudin HEXAL Filmtabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir zu vermeiden.

<u>Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir</u>
Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung 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 Tenofovirdisoproxilfumarat in Form einer 1-mal täglichen Gabe kombiniert wurden.
- Möglicherweise könnte das Risiko eines virologischen Versagens unter Abacavir/Lamivudin höher sein als mit anderen therapeutischen Optionen (siehe Abschnitt 5.1).

Lebererkrankungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abacavir/Lamivudin bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurden bisher nicht belegt. Abacavir/Lamivudin 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 Abacavir/Lamivudin HEXAL 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 Nukleotidanaloga 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 Nukleosidanaloga 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- bzw. Nukleotidanaloga 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 (cART) 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 cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

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

Opportunistische Infektionen
Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Abacavir/Lamivudin 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 dieser mit HIV assoziierten Erkrankungen haben.

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

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

Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Abacavir/Lamivudin HEXAL erhalten, kann die Lamivudin-Exposition (AUC) 1,6- bis 3,3-fach höher sein als bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. Es gibt keine Sicherheitsdaten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Abacavir/Lamivudin HEXAL mit den einzelnen Komponenten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die eine angepasste Lamivudin-Dosis erhielten, verglichen wird. In den ursprünglichen Lamivudin-Zulassungsstudien wurden in Kombination mit Zidovudin höhere Lamivudin-Expositionen mit höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten assoziiert (Neutropenie und Anämie), obwohl Studienabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Anämie bei < 1 % der Patienten auftraten. Andere Lamivudin-assoziierte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale und hepatische Beschwerden) können auftreten.
Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Abacavir/Lamivudin HEXAL erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Abacavir/Lamivudin HEXAL nicht erreicht werden kann, sollte Abacavir/Lamivudin HEXAL abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu erstellen.

Arzneimittelwechselwirkungen
Abacavir/Lamivudin HEXAL 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).

Abacavir/Lamivudin HEXAL enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).
Dieses Arzneimittel enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

gleichzeitige Einnahme von Lamivudin mit OCT-Inhibitoren kann die Lamivudin-Exposition erhöhen.

Abacavir und Lamivudin werden weder signifikant durch die Cytochrom-P450-Enzyme (wie CYP 3A4, CYP 2C9 oder CYP 2D6) metabolisiert, noch induzieren sie dieses Enzymsystem. Lamivudin hemmt keine Cytochrom-P450-Enzyme. Abacavir zeigt ein geringfügiges Potenzial durch CYP3A4 vermittelte Metabolisierung zu inhibieren und hemmt *in vitro* weder CYP2C9 noch CYP 2D6 Enzyme. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Abacavir potentiell zu einer Hemmung von Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1) führen kann. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern, Nicht-Nukleosidanaloga und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt werden, gering.

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

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

Arzneimittelklassen	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)**	**Empfehlung zur Komedikation**
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Didanosin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	Keine Dosisanpassung notwendig
Didanosin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
Zidovudin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
Zidovudin/Lamivudin Einzeldosis 300 mg Zidovudin Einzeldosis 150 mg Lamivudin	Lamivudin: AUC ↔ Zidovudin: AUC ↔	
Emtricitabin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	Aufgrund der Ähnlichkeiten soll Abacavir/Lamivudin HEXAL nicht zusammen mit anderen Cytidin-Analoga, wie z. B. Emtricitabin, eingenommen werden.
ANTIINFEKTIVA		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	Keine Anpassung der Abacavir/Lamivudin HEXAL-Dosis notwendig Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Einnahme hoher Dosen Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Behandlung der *Pneumocystis-jirovecii-*
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg 1-mal täglich über 5 Tage/Einzeldosis 300 mg)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Inhibition des Transporters für organische Kationen)	

		Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN		
Rifampicin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Rifampicin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
ANTIEPILEPTIKA		
Phenobarbital/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Phenobarbital/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
Phenytoin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können. Überwachung der Phenytoin-Konzentration erforderlich
Phenytoin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
ANTIHISTAMINIKA (HISTAMIN H_2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Ranitidin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	Keine Dosisanpassung notwendig
Ranitidin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Ranitidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	
Cimetidin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	Keine Dosisanpassung notwendig
Cimetidin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	

	Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Cimetidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	
ZYTOTOXISCHE ARZNEIMITTEL		
Cladribin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht *In vitro* hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

OPIOIDE		
Methadon/Abacavir (40-90 mg 1-mal täglich über 14 Tage/Einzeldosis 600 mg, anschließend 600 mg 2-mal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Keine Anpassung der Abacavir/Lamivudin HEXAL-Dosis notwendig Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Methadon/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
RETINOIDE		
Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechselungsweges über die Alkoholdehydrogenase möglich.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
VERSCHIEDENE		
Ethanol/Abacavir (0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg Einzeldosis)	Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Keine Dosis-Anpassung notwendig

	(Inhibition der Alkoholdehydrogenase)	
Ethanol/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht	
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C_{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Abacavir/Lamivudin HEXAL zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ Abacavir hemmt *in vitro* CYP1A1. Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) an HIV-Patienten, die die Kombination aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600mg/50mg/300mg einmal täglich) erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten $AUC_{(0-\infty)}$ von Riocuguat bei gesunden Patienten.	Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

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

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Tierexperimentelle Studien mit Abacavir zeigten eine Toxizität auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen. Tierexperimentelle Studien mit Lamivudin zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht

bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkstoffe von Abacavir/Lamivudin HEXAL 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 Abacavir/Lamivudin bei Schwangeren vor; auf Grundlage der oben genannten Daten ist eine erhöhte Rate an Fehlbildungen durch Abacavir/Lamivudin beim Menschen jedoch unwahrscheinlich.

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

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

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

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

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Abacavir/Lamivudin 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 Abacavir/Lamivudin berichtet wurden, stimmen mit den bekannten Sicherheitsprofilen von Abacavir und Lamivudin nach Gabe als Monopräparate überein.
Bei vielen dieser Nebenwirkungen ist nicht geklärt, ob sie im Zusammenhang mit der Einnahme des Wirkstoffs oder einem anderen der zur Behandlung der HIV-Infektion angewendeten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Abacavir oder Lamivudin stehend eingestuft werden, sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

Organsystem	**Abacavir**	**Lamivudin**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		*Gelegentlich:* Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie *Sehr selten:* Erythroblastopenie
Erkrankungen des Immunsystems	*Häufig*: Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Häufig:* Anorexie *Sehr selten:* Laktatazidose	*Sehr selten:* Laktatazidose
Erkrankungen des Nervensystems	*Häufig*: Kopfschmerzen	*Häufig:* Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit *Sehr selten:* über Fälle peripherer Neuropathien (oder Parästhesien) wurde berichtet
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		*Häufig:* Husten, nasale Symptome
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Häufig*: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö *Selten:* Über Pankreatitis wurde berichtet, aber ein kausaler Zusammenhang mit	*Häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Krämpfe, Durchfall *Selten:* Anstieg der Serumamylase; über Fälle von

	der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher	Pankreatitis wurde berichtet
Leber- und Gallenerkrankungen		*Gelegentlich:* vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT) *Selten:* Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Häufig*: Hautausschlag (ohne systemische Symptome) *Sehr selten:* Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse	*Häufig:* Hautausschlag, Alopezie *Selten:* Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		*Häufig:* Arthralgie, Muskelbeschwerden *Selten:* Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Häufig*: Fieber, Lethargie, Müdigkeit	*Häufig:* Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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.

Haut: **Hautausschlag** (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)	
Gastrointestinaltrakt:	**Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen**, Geschwüre im Mund
Atemwege:	**Dyspnoe, Husten**, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
Sonstige:	**Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein**, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
Neurologisches System/Psyche:	**Kopfschmerzen**, Parästhesie
Blutbild:	Lymphopenie
Leber/Pankreas:	**erhöhte Leberfunktionswerte**, Hepatitis, Leberversagen
Muskel- und Skelettsystem:	**Myalgie**, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte
Urogenitaltrakt:	erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

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

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

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
Immun-Reaktivierungs-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 und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche
Die Daten zur Sicherheit der 1-mal täglichen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen stammen aus der klinischen Studie ARROW (COL105677), bei der 669 HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche (im Alter von 12 Monaten bis ≤ 17 Jahren) Abacavir und Lamivudin entweder 1-mal oder 2-mal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Innerhalb dieser Population erhielten 104 HIV-1-

infizierte Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg Abacavir und Lamivudin 1-mal täglich als Abacavir/Lamivudin. Bei Kindern und Jugendlichen mit entweder 1-mal oder 2-mal täglicher Einnahme wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu Erwachsenen ermittelt.

Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie anzuwenden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine kontinuierliche 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 sequenziell 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.

In vitro haben sich mit Lamivudin und anderen antiretroviralen Substanzen (getestete Substanzen: Didanosin, Nevirapin und Zidovudin) keine antagonistischen Effekte gezeigt. In Zellkulturen wurde die antivirale Aktivität von Abacavir durch die Kombination mit den nukleos(t)idanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Stavudin, Tenofovir oder Zidovudin, dem nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Nevirapin oder dem Proteasehemmer (PI) Amprenavir nicht antagonisiert.

Antivirale Aktivität *in vitro*
Sowohl Abacavir als auch Lamivudin zeigten in einigen Zelltypen, einschließlich transformierter T-Zell-Linien, aus Monozyten/Makrophagen stammenden Linien und Primärkulturen aktivierter peripherer Blut-Lymphozyten (PBLs) sowie Monozyten/Makrophagen, eine Inhibierung der Replikation von Laborstämmen und klinisch isolierten HI-Viren.

Die für eine halbmaximale Wirkung (EC_{50}) oder eine 50%ige Hemmung (IC_{50}) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

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

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

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

Aus Analysen aus 3 Studien zur phänotypischen Empfindlichkeit klinischer Isolate von antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten mit HIV-1-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. 3,4fachen 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 2fachen Erhöhung der IC_{50}. Kontinuierliche Passagen mit ansteigenden Wirkstoffkonzentrationen führten zur Selektion der Zweifach-RT-Mutanten 65R/184V und 74V/184V und der Dreifach-RT-Mutante 74V/115Y/184V.

Zwei Mutationen verleihen eine 7-8fache 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-1 gegen Lamivudin beinhaltet eine M184I-Mutation oder häufiger die Aminosäurensequenz-Änderung M184V nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase. Die Passage von HIV-1 (HXB2) in Gegenwart ansteigender 3TC-Konzentrationen führte zu hochgradig (um das > 100- bis > 500fache) Lamivudin-resistenten Viren, und die M184I oder M184V-RT-Mutation wird rasch selektiert. Die IC_{50} für den Wildtyp HXB2 beträgt 0,24-0,6 µM, während die IC_{50} für die M184V-Mutation beherbergenden HXB2 > 100-500 µM beträgt.

Antivirale Therapie entsprechend der genotypischen/phänotypischen Resistenz

Resistenz *in vivo* (nicht vorbehandelte Patienten)

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

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

Therapie	**Abacavir + Combivir [1]**	**Abacavir + Lamivudin + NNRTI**	**Abacavir + Lamivudin + PI (oder PI/Ritonavir)**	**Gesamt**
Patientenzahl	282	1.094	909	2.285
Zahl virologischer Versager	43	90	158	306
Zahl der Genotypen unter der Therapie	40 (100 %)	51 (100 %)[2]	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs[3]	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1 Combivir ist eine fixe Kombination aus Lamivudin und Zidovudin.

2 Beinhaltet 3 nicht-virologische Versager und 4 unbestätigte virologische Versager.
3 Zahl der Patienten mit ≥ 1 Thymidin-Analogon-Mutation (TAM).

TAM-Mutationen könnten selektiert werden, wenn Thymidinanaloga mit Abacavir assoziiert sind. In einer Meta-Analyse von 6 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 5 klinischen Studien mit 166 Patienten, in denen Abacavir zur Intensivierung der Therapie hinzugefügt wurde, hatten 123 (74 %) eine M184V/I-, 50 (30 %) eine T215Y/F-, 45 (27 %) eine M41L-, 30 (18 %) eine K70R- und 25 (15 %) eine D67N-Mutation. K65R-Mutationen traten nicht auf, L74V- und Y115F-Mutationen nur gelegentlich (≤ 3 %). Ein logistisches Regressionsmodell für den prädiktiven Wert des Genotyps (adjustierter Ausgangswert für die Plasma-HIV-1 RNA [vRNA], CD4+-Zellzahl, Zahl und Dauer vorangegangener antiretroviraler Therapien) zeigte, dass die Anwesenheit von 3 oder mehr mit NRTI-Resistenz assoziierten Mutationen mit einem verringerten Ansprechen in Woche 4 ($p = 0,015$) oder 4 oder mehr Mutationen im Median in Woche 24 ($p \leq 0,012$) verbunden war. Darüber hinaus bewirkt der 69-Insertionskomplex oder die Q151M-Mutation, üblicherweise in Kombination mit den Mutationen A62V, V75I, F77L und F116Y gefunden, einen hohen Grad an Resistenz gegen Abacavir.

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

Phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz
Eine phänotypische Resistenz gegen Abacavir erfordert neben einer M184V- noch mindestens eine weitere Abacavir-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAMs. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTIs allein mit einer M184V- oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. Zidovudin, Didanosin, Stavudin und Tenofovir behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Jedoch führt die Anwesenheit von M184V mit K65R zur Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Tenofovir, Didanosin und Lamivudin; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir, Didanosin und Lamivudin. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen Abacavir und Lamivudin.

Schnell verfügbare Algorithmen zur Interpretation der genotypischen Arzneimittelresistenz und kommerziell erhältliche Suszeptibilitätstests haben zu klinischen Grenzwerten für ein vermindertes Ansprechen auf Abacavir und Lamivudin als getrennte Wirkstoffentitäten geführt, die die Empfindlichkeit, teilweise Empfindlichkeit oder Resistenz auf Basis entweder direkter Suszeptibilitätsmessungen oder durch Kalkulation der phänotypischen HIV-1-Resistenz mittels viralem Genotyp vorhersagen. Eine sachgemäße Anwendung von Abacavir und Lamivudin kann durch die derzeit empfohlenen Resistenzalgorithmen erzielt werden.

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

Klinische Erfahrung
Die klinische Erfahrung mit der Kombination aus Abacavir und Lamivudin als 1-mal tägliches Behandlungsschema basiert hauptsächlich auf 4 Studien bei nicht-vorbehandelten Testpersonen - CNA30021, EPZ104057 (HEAT-Studie), ACTG5202 und CNA109586 (ASSERT-Studie) - sowie 2 Studien an vorbehandelten Testpersonen, CAL30001 und ESS30008.

Nicht vorbehandelte Patienten
Die Kombination aus Abacavir und Lamivudin als 1-mal 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 1-mal täglich oder 300 mg 2-mal täglich, in Kombination mit Lamivudin 300 mg 1-mal täglich und Efavirenz 600 mg 1-mal täglich. Die Ergebnisse sind nach Untergruppen in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

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

_ABC QD + 3TC + EFV (n = 384)	**ABC BID + 3TC + EFV (n = 386)**
ITTe-Population TLOVR-Analyse	Anteil mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml
Alle Testpersonen	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Ausgangs-RNA-Kategorie < 100.000 Kopien/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Ausgangs-RNA-Kategorie ≥ 100.000 Kopien/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie 50-100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie 101-200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)

Ausgangs-CD4-Kategorie 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Ausgangs-CD4-Kategorie > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
> 1 log Reduktion der HIV-RNA oder < 50 Kopien/ml Alle Patienten	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Ein vergleichbares klinisches Ansprechen (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -1,7, 95 % KI -8,4; 4,9) wurde für beide Kombinationen beobachtet. Aus diesen Ergebnissen kann mit einer 95%igen Sicherheit geschlossen werden, dass der wahre Unterschied nicht größer als 8,4 % zu Gunsten der 2-mal täglichen Gabe ist. Dieser potenzielle Unterschied ist genügend klein, um eine umfassende Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit von Abacavir 1-mal täglich gegenüber Abacavir 2-mal täglich zu ziehen.

Es war eine niedrige, ähnliche Gesamthäufigkeit an virologischem Versagen (Viruslast > 50 Kopien/ml) in den Behandlungsgruppen sowohl mit 1-mal täglicher als auch mit 2-mal 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 1-mal täglicher im Vergleich zur Gruppe mit 2-mal täglicher Verabreichung von Abacavir. Wegen der begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden.

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

EPZ104057 (HEAT-Studie) war eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-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 1-mal täglich in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) gegeben. Die Analyse des primären Wirksamkeitsparameters in Woche 48 sowie nach Weiterführung der Studie in Woche 96 belegte die Nichtunterlegenheit von Abacavir/Lamivudin. Die Ergebnisse sind unten zusammengefasst:

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

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

wert von ≥ 100.000 Kopien/ml				

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 ACTG5202 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 ACTG5202 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-1-RNA-Werte > 200 Kopien/ml in Woche 24 oder danach) verbunden war im Vergleich zu Emtricitabin/Tenofovir (geschätzte Hazard-Ratio: 2,33; 95 % KI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Der Ausschuss zur Überwachung der Sicherheitsdaten (DSMB) empfahl, eine Änderung des Behandlungsmanagements aller Patienten im Stratum mit hoher Viruslast wegen der beobachteten Unterschiede in der Wirksamkeit in Betracht zu ziehen. Die Patienten im Stratum mit niedriger Ausgangsviruslast verblieben weiterhin verblindet in der Studie.

Die Analyse der Daten der Patienten im Stratum mit niedriger Viruslast zeigte keine nachweisbaren Unterschiede zwischen ABC/3TC und TDF/FTC bezüglich des Anteils der Patienten ohne virologisches Versagen in Woche 96.
Die Ergebnisse sind nachstehend dargestellt:
- 88,3 % unter ABC/3TC gegenüber 90,3 % unter TDF/FTC bei Einnahme mit Atazanavir/Ritonavir als drittem Kombinationspartner, Behandlungsunterschied -2,0 % (95 % KI -7,5 %; 3,4 %)
- 87,4 % unter ABC/3TC gegenüber 89,2 % unter TDF/FTC bei Einnahme mit Efavirenz als drittem Kombinationspartner, Behandlungsunterschied -1,8 % (95 % KI -7,5 %; 3,9 %).

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

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

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

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

Vorbehandelte Patienten

Daten aus 2 Studien, CAL30001 und ESS30008, zeigten, dass Abacavir/Lamivudin 1-mal täglich eine vergleichbare virologische Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten aufweist wie Abacavir 300 mg 2-mal täglich plus Lamivudin 300 mg 1-mal täglich oder 150 mg 2-mal täglich.

In der Studie CAL30001 erhielten 182 vorbehandelte Patienten mit virologischem Versagen randomisiert entweder Abacavir/Lamivudin 1-mal täglich oder Abacavir 300 mg 2-mal täglich plus Lamivudin 300 mg 1-mal 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 Abacavir/Lamivudin-Gruppe der Gruppe mit Abacavir plus Lamivudin 2-mal täglich nicht unterlegen war (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ Kopien/ml vs. -1,83 $\log_{10}$ Kopien/ml, 95 % KI -0,13; 0,38). Der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (50 % vs. 47 %) und < 400 Kopien/ml (54 % vs. 57 %) in Woche 48 war in den Gruppen vergleichbar (ITT-Population). Da jedoch nur mäßig vorbehandelte Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden mit einem Ungleichgewicht bezüglich der Ausgangsviruslast 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 2-mal täglich in Kombination mit einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer gegeben, unterdrückt wurde, randomisiert entweder das gleiche Behandlungsschema weiter oder wurden auf Abacavir/Lamivudin 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 Abacavir/Lamivudin-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 1-mal täglicher Gabe von Abacavir und im Arm mit 2-mal täglicher Gabe ähnlich. Auch der Anteil von erfolgreich supprimierten Patienten mit < 50 Kopien/ml in Woche 48 war für die beiden Arme ähnlich.

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

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

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

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

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

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

[1] IAS-USA-definierte (Dezember 2009) Major-Mutationen auf Abacavir oder Lamivudin

Kinder und Jugendliche

Ein Vergleich von Dosierschemata, unter anderem mit 1-mal täglicher bzw. 2-mal täglicher Einnahme von Abacavir und Lamivudin, wurde innerhalb einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen durchgeführt. 1.206 Kinder und Jugendliche 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 2-mal täglich Abacavir und Lamivudin wurden 669 geeignete Patienten

randomisiert, mindestens weitere 96 Wochen entweder mit der 2-mal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine 1-mal 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 1-mal täglich als Abacavir/Lamivudin. 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 1-mal täglichen Dosierung von Abacavir/Lamivudin gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von -12 % denen der Gruppe mit der 2-mal 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, < 1.000 Kopien/ml), die alle gut in diese Nichtunterlegenheitsspanne fielen. Subgruppenanalysen zur Prüfung auf Heterogenität zwischen 1-mal versus 2-mal täglicher Dosierung zeigten bei Randomisierung keine signifikanten Effekte von Geschlecht, Alter oder Viruslast. Das Ergebnis stützt eine Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Analysemethode.

Innerhalb der Gruppe der 104 Patienten, die Abacavir/Lamivudin 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 3-armigen Crossover-Bioverfügbarkeitsstudie an gesunden Probanden (n = 30) nach 1-maliger Dosierung gezeigt, in der die fixe Kombination im Nüchternzustand gegen 2-mal 300 mg Abacavir-Tabletten plus 2-mal 150 mg Lamivudin-Tabletten im Nüchternzustand und gegen die fixe Kombination nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit geprüft wurde. Nach Nüchterngabe war kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Resorption, gemessen anhand der Fläche-unter-der-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) jedes Bestandteils, zu beobachten. Es wurde kein klinisch signifikanter Einfluss durch die Nahrungsaufnahme nach Verabreichung der fixen Kombination auf nüchternen oder vollen Magen beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass die fixe Kombination mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden kann. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin und Abacavir sind weiter unten beschrieben.

Resorption
Abacavir und Lamivudin werden nach oraler Verabreichung schnell und gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Abacavir und Lamivudin bei Erwachsenen beträgt etwa 83 % bzw. 80-85 %. Die mittlere Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) beträgt etwa 1,5 Stunden für Abacavir und 1,0 Stunden für Lamivudin. Nach 1-maliger Verabreichung von 600 mg Abacavir betrugen der mittlere C_{max}-Wert (Variationskoeffizient) 4,26 µg/ml (28 %) und der mittlere AUC_{∞}-Wert 11,95 µg.h/ml (21 %). Nach oraler Mehrfachgabe von 300 mg Lamivudin 1-mal täglich über 7 Tage betrugen der mittlere C_{max}-Wert (Variationskoeffizient) 2,04 µg/ml (26 %) im Steady-State und der mittlere AUC_{24}-Wert (Variationskoeffizient) 8,87 µg.h/ml (21 %).

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung hin.

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

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

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

Elimination
Die mittlere Halbwertszeit von Abacavir beträgt ca. 1,5 Stunden. Nach mehrfacher oraler Verabreichung von 300 mg Abacavir 2-mal täglich gibt es keine signifikante Akkumulierung von Abacavir. Die Ausscheidung von Abacavir erfolgt über hepatische Metabolisierung mit anschließender Exkretion der Metaboliten vor allem über den Urin. Ca. 83 % einer verabreichten Abacavir-Dosis werden in Form der Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

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

Intrazelluläre Pharmakokinetik
In einer Studie an 20 HIV-infizierten Patienten, die Abacavir 300 mg 2-mal 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 1-mal täglich höher ($AUC_{24,ss}$ + 32 %; $C_{max24,ss}$ + 99 % und C_{trough} + 18 %) im Vergleich zum Dosisschema von 300 mg Abacavir 2-mal täglich. Bei Patienten, die 300 mg Lamivudin 1-mal täglich erhielten, war die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-TP und die Lamivudin-Halbwertszeit im Plasma ähnlich (16-19 Stunden beziehungsweise 18-19 Stunden). In einer Crossover-Studie mit 60 gesunden Freiwilligen waren unter dem Dosisschema von 300 mg Lamivudin 1-mal 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 2-mal

täglich. Insgesamt stützen diese Daten die Anwendung von 300 mg Lamivudin und 600 mg Abacavir 1-mal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination, 1-mal 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 (10,4-54,8) µg·h/ml. Die Ergebnisse zeigten im Mittel (90 % KI) einen 1,89fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine 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 Abacavir/Lamivudin bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Es liegen nur pharmakokinetische Daten für die einzelnen arzneilich wirksamen 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. Abacavir/Lamivudin HEXAL wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min nicht empfohlen, da die notwendige Dosierungsanpassung nicht vorgenommen werden kann.

Ältere Patienten
Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

Kinder
Abacavir wird bei Kindern schnell und gut aus oralen Darreichungsformen resorbiert. Pädiatrische Pharmakokinetikstudien zeigten, dass eine 1-mal tägliche Dosierung und eine 2-mal tägliche Dosierung mit gleicher Tagesgesamtdosis sowohl für die Lösung zum Einnehmen als auch für Tabletten zu äquivalenten AUC_{24}-Werten führen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lamivudin (ca. 58-66 %) war bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren geringer und variabler. Pädiatrische Pharmakokinetikstudien mit Tabletten zeigten jedoch, dass eine 1-mal tägliche Dosierung und eine 2-mal tägliche Dosierung mit gleicher Tagesgesamtdosis zu äquivalenten AUC_{24}-Werten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

Toxizität nach wiederholter Anwendung
In Toxizitätsstudien zeigte sich, dass die Behandlung mit Abacavir zu einem Anstieg des Lebergewichts bei Ratten und Affen führt. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt. Ausgehend von klinischen Studien gibt es keinen Hinweis, dass Abacavir hepatotoxisch ist. Beim Menschen wurde keine Autoinduktion der Metabolisierung von Abacavir oder Induktion der Metabolisierung von anderen Arzneistoffen, die über die Leber metabolisiert werden, beobachtet.

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Anwendung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7-24fachen 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 und Lamivudin keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon Typ A
- Povidon K 30
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

Filmüberzug
- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 400
- Polysorbat 80 [pflanzlich]
- Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 60 oder 90 Filmtabletten in opak weißen (PVC/Aclar/Al oder PVC/PVDC/Al) Blisterpackungen und 30 Filmtabletten in weißen HDPE-Flaschen (Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen mit bedruckter Auskleidung, hitzeversiegelt und etikettiert. Die Flaschen enthalten einen Aktivkohlebeutel (100 cm^3) oder einen Aktivkohlebeutel und einen Sauerstoffabsorber (120 cm^3), um die Feuchtigkeit in der Flasche zu kontrollieren.

Bündelpackungen mit 60 (2 Packungen mit jeweils 30) oder 90 (3 Packungen mit jeweils 30) Filmtabletten in opak weißen (PVC/Aclar/Al oder PVC/PVDC/Al) Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

94388.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11.VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig