FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abacavir HEXAL 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Abacavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „H“ auf der einen Seite und der Prägung „A“ und „26“ (getrennt durch die Bruchkerbe) auf der anderen Seite (18,50 mm x 7,30 mm).

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Abacavir HEXAL ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Wirksamkeitsnachweis von Abacavir basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit 2-mal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 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

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

Abacavir HEXAL kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Um die Einnahme der gesamten Dosis sicherzustellen, sollte(n) die Filmtablette(n) idealerweise unzerkleinert geschluckt werden.

Abacavir steht möglicherweise auch als Lösung zum Einnehmen für Kinder, die älter als 3 Monate sind und weniger als 14 kg wiegen, und für die Patienten, für die Filmtabletten ungeeignet sind, zur Verfügung.

Alternativ können für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Filmtabletten zu schlucken, die Filmtabletten zerkleinert und mit einer kleinen Menge an halbfester Nahrung oder Flüssigkeit vermischt werden, wobei die gesamte Einnahme unmittelbar danach erfolgen soll (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg)
Die empfohlene Dosis von Abacavir HEXAL beträgt 600 mg Abacavir pro Tag. Diese kann entweder als 2-mal tägliche Dosis von 300 mg (eine Tablette) oder als 1-mal tägliche Dosis von 600 mg (zwei Tabletten) eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder (mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg)
Für Abacavir HEXAL Filmtabletten wird eine Dosierung nach Gewichtsbereichen empfohlen.

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 25 kg
Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg pro Tag. Diese kann entweder als eine Dosis von 150 mg (eine halbe Tablette) am Morgen und eine Dosis von 300 mg (eine ganze Tablette) am Abend oder als 1-mal tägliche Dosis von 450 mg (eineinhalb Tabletten) eingenommen werden.

Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis < 20 kg
Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg pro Tag. Diese kann entweder als 2-mal tägliche Dosis von 150 mg (eine halbe Tablette) oder als 1-mal tägliche Dosis von 300 mg (eine ganze Tablette) eingenommen werden.

Kinder im Alter von unter 3 Monaten
Die klinische Erfahrung bei Kindern unter 3 Monaten ist begrenzt und reicht nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, deren Dosierung von einer 2-mal täglichen Einnahme auf eine 1-mal tägliche Einnahme umgestellt wird, sollten die empfohlene 1-mal tägliche Dosis (wie oben beschrieben) ungefähr 12 Stunden nach der letzten 2-mal täglichen Dosis einnehmen und dann ungefähr alle 24 Stunden mit der Einnahme der empfohlenen 1-mal täglichen Dosis (wie oben beschrieben) fortfahren. Wenn von der 1-mal täglichen Dosierung wieder zurück auf die 2-mal tägliche Dosierung umgestellt wird, sollten die Patienten die empfohlene 2-mal tägliche Dosis ungefähr 24 Stunden nach der letzten 1-mal täglichen Dosis einnehmen.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörung
Eine Anpassung der Dosierung von Abacavir HEXAL ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Eine Anwendung von Abacavir HEXAL bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Ältere Patienten
Pharmakokinetische Daten von Patienten über 65 Jahre liegen derzeit nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Abacavir 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

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 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. Kivexa®, Trizivir®, Triumeq®) eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.
- **Abacavir HEXAL muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Abacavir HEXAL-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.
- Wurde die Behandlung mit Abacavir HEXAL wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen **Abacavir HEXAL oder andere Abacavir-haltige Arzneimittel** (z. B. Kivexa®, Trizivir®, Triumeq®) **nie wieder eingenommen werden**.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wiederaufgenommen, 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 der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Abacavir HEXAL-Filmtabletten 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 6 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.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*
Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß 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.

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 der Abacavir-Behandlung ist nicht sicher.

Dreifach-Nukleosid-Therapie
Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung mit der Dreifachkombination Abacavir, Lamivudin und Zidovudin besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen Berichte über eine hohe Rate virologischen Versagens und des Auftretens einer Resistenz in einem frühen Stadium vor, wenn Abacavir mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Lamivudin in Form einer 1-mal täglichen Gabe kombiniert wurde.

Lebererkrankungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abacavir bei Patienten mit zugrundeliegenden signifikanten Lebererkrankungen wurde bisher nicht belegt. Abacavir 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 eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten 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.

Nierenerkrankungen
Abacavir HEXAL sollte nicht an Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) eine entzündliche Reaktion auf 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-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn 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 cART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen
Patienten, die Abacavir oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung dieser mit HIV-assoziierten Erkrankungen besitzen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Potenzial für über Cytochrom P450 vermittelte Interaktionen von Abacavir mit anderen Arzneimitteln ist gering. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Abacavir potentiell zu einer Hemmung von Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1) führen kann. Cytochrom P450 spielt bei der Metabolisierung von Abacavir keine wesentliche Rolle, und Abacavir zeigt ein geringfügiges Potential durch Chytochrom P450 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu hemmen. Für Abacavir wurde zudem *in vitro* gezeigt, dass es die Metabolisierung, die über die Enzyme CYP 2C9 oder CYP 2D6 vermittelt wird, in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Eine Induktion des hepatischen Metabolismus wurde in klinischen Studien nicht beobachtet. Daher ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit antiretroviralen Proteasehemmern und anderen Arzneimitteln, die über die wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme

abgebaut werden, gering. Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Abacavir, Zidovudin und Lamivudin gibt.

Starke Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenobarbital und Phenytoin können durch ihre Wirkung auf die UDP-Glucuronyltransferase die Plasmakonzentrationen von Abacavir geringfügig herabsetzen.

Ethanol
Der Abacavir-Metabolismus wird durch Ethanol verändert, was zu einem Anstieg des AUC-Wertes von Abacavir um etwa 41 % führt. Diese Befunde werden jedoch als klinisch nicht signifikant angesehen. Abacavir hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Ethanol.

Methadon
In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von 2-mal täglich 600 mg Abacavir und Methadon zu einer 35%igen Reduktion der C_{max} von Abacavir und zu einer einstündigen Verzögerung der t_{max} von Abacavir, während die AUC unverändert blieb. Die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Abacavir werden nicht als klinisch relevant betrachtet. In dieser Studie erhöhte Abacavir die mittlere systemische Clearance von Methadon um 22 %. Eine Induktion Arzneimittel-metabolisierender Enzyme kann daher nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die mit Methadon und Abacavir behandelt werden, sollten auf Hinweise von Entzugssymptomen, die auf eine Unterdosierung hinweisen, überwacht werden, da gelegentlich eine erneute Methadon-Einstellung erforderlich sein kann.

Retinoide
Retinoidverbindungen werden mittels Alkoholdehydrogenase eliminiert. Wechselwirkungen mit Abacavir sind möglich, wurden jedoch nicht untersucht.

Riociguat
Abacavir hemmt *in vitro* CYP 1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV-Patienten, die die Kombination aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg einmal täglich) erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten $AUC_{(0-\infty)}$ von Riociguat bei gesunden Patienten. Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

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 zeigten eine toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3). In Tiermodellen erwies sich Abacavir als karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Daten für Menschen ist nicht bekannt. Es wurde nachgewiesen, dass Abacavir und/oder seine Metaboliten beim Menschen die Plazenta passiert.

Erfahrungen an schwangeren Frauen mit mehr als 800 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im ersten Trimester und mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgängen nach Exposition im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Abacavir hin. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ist aufgrund dieser Daten unwahrscheinlich.

<u>Mitochondriale Funktionsstörung</u>
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. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Abacavir vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Abacavir keine Wirkung auf die Fertilität hat (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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei vielen berichteten Nebenwirkungen ist nicht geklärt, ob sie im Zusammenhang mit der Einnahme von Abacavir oder einem anderen zur Behandlung der HIV-Infektion angewendeten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind. Viele der unten 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.

Viele der unerwünschten Reaktionen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung. Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie
Sehr selten: Laktatazidose

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Selten: Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hautausschlag (ohne systemische Symptome)
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
<u>Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir</u>

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 Fieber oder Hautausschlag 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 (HSR) 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 kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Im Rahmen der Immun-Reaktivierung wurde auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn 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).

Veränderungen der Laborwerte
In kontrollierten klinischen Studien waren Veränderungen der Laborwerte im Zusammenhang mit der Abacavir-Behandlung selten, wobei keine Unterschiede in den Inzidenzen zwischen den mit Abacavir behandelten Patienten und den Kontrollgruppen beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche
1.206 HIV-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil, von denen 669 Abacavir und Lamivudin entweder 1-mal oder 2-mal täglich erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu Erwachsenen wurden bei pädiatrischen Patienten, die entweder eine 1-mal oder eine 2-mal tägliche Dosierung erhielten, keine zusätzlichen Nebenwirkungen 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 dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen bis zu 1.200 mg und Tagesdosen bis zu 1.800 mg Abacavir an Patienten verabreicht. Im Vergleich zu den nach normaler Dosierung berichteten Nebenwirkungen wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet. Die Effekte höherer Dosen sind nicht bekannt. 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. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer
ATC-Code: J05AF06

Wirkmechanismus
Abacavir ist ein nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Hemmer. Es ist ein wirksamer, selektiver Inhibitor von HIV-1 und HIV-2. Abacavir wird intrazellulär zum aktiven Molekül Carbovir-5'-Triphosphat (TP) metabolisiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass der Wirkmechanismus auf die Hemmung der HIV-eigenen reversen Transkriptase zurückzuführen ist. Dabei kommt es zum Kettenabbruch und zur Unterbrechung des viralen Replikationszyklus. Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir oder Zidovudin, mit dem nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) Nevirapin oder dem Proteasehemmer (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Resistenz

Resistenz *in vitro*

Abacavir-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die reverse Transkriptase (RT) codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Die virale Resistenz gegen Abacavir entwickelt sich *in vitro* relativ langsam und erfordert eine Vielzahl von Mutationen für eine klinisch relevante Erhöhung der ED_{50} gegenüber dem Wildtyp-Virus.

Resistenz *in vivo* (nicht vorbehandelte Patienten)

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. 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)**	**Total**
Patientenzahl	282	1.094	909	2.285
Zahl virologischer Versager	43	90	158	291
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)

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. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt 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. Eine sachgemäße Anwendung von Abacavir kann durch die derzeit empfohlenen Resistenzalgorithmen erzielt werden.

Eine Kreuzresistenz zwischen Abacavir und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen (z. B. Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) ist unwahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Wirksamkeitsnachweis von Abacavir basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei erwachsenen antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit 300 mg Abacavir 2-mal täglich in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin durchgeführt wurden.

2-mal tägliche (300 mg) Gabe

Nicht vorbehandelte Erwachsene

Bei erwachsenen Patienten, die mit Abacavir in Kombination mit Lamivudin und Zidovudin behandelt wurden, betrug der Anteil jener Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (< 400 Kopien/ml) ca. 70 % (Intent-to-Treat-Analyse nach 48 Wochen); dies war mit einem korrespondierenden Anstieg der CD4-Zellzahl verbunden.

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, klinischen Studie bei Erwachsenen wurde die Kombination aus Abacavir, Lamivudin und Zidovudin mit der Kombination aus Indinavir, Lamivudin und Zidovudin verglichen. Aufgrund des hohen Anteils vorzeitiger Abbrüche (42 % der Patienten beendeten die randomisierte Behandlung bis Woche 48), kann keine definitive Schlussfolgerung in Hinblick auf die Gleichwertigkeit der beiden Therapieregime in Woche 48 gezogen werden. Obwohl eine vergleichbare antivirale Wirksamkeit im Abacavir- und Indinavir-Arm in Hinblick auf den Anteil der Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (≤ 400 Kopien/ml; Intent-to-Treat-Analyse [ITT], 47 % gegenüber 49 %; As-Treated-Analyse [AT], 86 % gegenüber 94 % in der Abacavir- bzw. Indinavir-Kombination) beobachtet wurde, favorisierten die Ergebnisse die Indinavir-Kombination insbesondere in der Untergruppe der Patienten mit einer hohen Viruslast (Ausgangswert mehr als 100.000 Kopien/ml; ITT 46 % versus 55 %; AT 84 % versus 93 % bei Abacavir bzw. Indinavir).

In einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (CNA30024) erhielten 654 HIV-infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten randomisiert entweder Abacavir 300 mg 2-mal täglich oder Zidovudin 300 mg 2-mal täglich, beide in Kombination mit Lamivudin 150 mg 2-mal täglich und Efavirenz 600 mg 1-mal täglich. Die Dauer der doppelblinden Behandlung betrug mindestens 48 Wochen. In der Intent-to-Treat-Population (ITT)

zeigten 70 % der Patienten in der Abacavir-Gruppe ein virologisches Ansprechen mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≤ 50 Kopien/ml in der 48. Woche im Vergleich zu 69 % der Patienten in der Zidovudin-Gruppe (Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: 0,8; 95 % KI -6,3; 7,9). In der As-Treated-Analyse (AT) war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen auffälliger (88 % der Patienten in der Abacavir-Gruppe im Vergleich zu 95 % der Patienten in der Zidovudin-Gruppe [Punktschätzer für den Behandlungsunterschied: -6,8; 95 % KI -11,8; -1,7]). Jedoch waren beide Analysen mit der Schlussfolgerung einer Nicht-Unterlegenheit zwischen beiden Behandlungsgruppen vereinbar.

ACTG5095 war eine randomisierte (1:1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 1.147 antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, in der 3 Behandlungsschemata verglichen wurden: Zidovudin (ZDV), Lamivudin (3TC), Abacavir (ABC) und Efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 32 Wochen zeigte sich die Dreifach-Therapie mit den drei Nukleosiden ZDV/3TC/ABC den beiden anderen Armen als virologisch unterlegen, und zwar unabhängig von der Ausgangsviruslast (< oder > 100.000 Kopien/ml); als virologische Versager (HIV-RNA > 200 Kopien/ml) wurden 26 % der Patienten im ZDV/3TC/ABC-Arm, 16 % im ZDV/3TC/EFV-Arm und 13 % im Vierfach-Kombinations-Arm eingestuft. Nach 48 Wochen betrug die Quote der Patienten mit einer HIV-RNA von < 50 Kopien/ml 63 %, 80 % und 86 % in den Armen mit ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV und ZDV/3TC/ABC/EFV. Das Gremium zur Überwachung der Sicherheitsdaten beendete zu diesem Zeitpunkt den ZDV/3TC/ABC-Arm auf Basis des höheren Anteils an Patienten mit virologischem Versagen. Die verbliebenen Arme wurden verblindet weitergeführt. Nach einer medianen Verlaufsuntersuchung über 144 Wochen wurden 25 % der Patienten im ZDV/3TC/ABC/EFV-Arm und 26 % im ZDV/3TC/EFV-Arm als virologische Versager eingestuft. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten eines virologischen Versagens (p = 0,73, Log-Rank-Test) zwischen beiden Armen. In dieser Studie verbesserte die Zugabe von ABC zur ZDV/3TC/EFV-Kombination die Wirksamkeit nicht signifikant.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisches Versagen (HIV-RNA > 200 Kopien/ml)	32 Wochen	26 %	16 %	13 %
	144 Wochen	-	26 %	25 %
Virologischer Erfolg (nach 48 Wochen, HIV-RNA < 50 Kopien/ml)		63 %	80 %	86 %

Vorbehandelte Erwachsene
Bei erwachsenen Patienten, die eine nicht ausreichend wirksame antiretrovirale Therapie erhielten, konnte die zusätzliche Gabe von Abacavir zu einer Kombinationstherapie einen mäßigen Nutzen zur Reduzierung der Viruslast beitragen (mediane Änderung 0,44 $\log_{10}$ Kopien/ml nach 16 Wochen).

Bei Patienten, die stark mit NRTI vorbehandelt sind, ist die Wirksamkeit von Abacavir sehr gering. Das Ausmaß des Nutzens als Teil einer neuen Kombinationstherapie wird von der Art und der Dauer der vorherigen Behandlung abhängen, die möglicherweise HIV-1-Varianten mit einer Kreuzresistenz gegenüber Abacavir selektiert hat.

<u>1-mal tägliche (600 mg) Gabe</u>
Nicht vorbehandelte Erwachsene
Die 1-mal tägliche Gabe von Abacavir wird durch eine 48-wöchige multizentrische, doppelblinde kontrollierte Studie (CNA30021) an 770 HIV-infizierten nicht vorbehandelten Erwachsenen gestützt. Diese waren vor allem asymptomatische, HIV-infizierte Patienten – Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Stadium A. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Abacavir 600 mg 1-mal täglich oder 300 mg 2-mal täglich, in Kombination mit Efavirenz und Lamivudin 1-mal täglich. 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 % zugunsten 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. Wegen der begrenzten Daten aus dieser Studie kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden. Langzeitdaten mit Abacavir als 1-mal tägliche Gabe (jenseits von 48 Wochen) sind derzeit begrenzt.

Vorbehandelte Erwachsene
In der Studie CAL30001 erhielten 182 vorbehandelte Patienten mit virologischem Versagen randomisiert entweder die fixe Kombination (FDC) aus 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. Die Ergebnisse zeigen, dass auf Basis gleichartiger Reduktionen der HIV-1-RNA, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich dem Ausgangswert (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ Kopien/ml vs. -1,83 $\log_{10}$ Kopien/ml, 95 % KI -0,13; 0,38), die FDC-Gruppe der Gruppe mit Abacavir 2-mal täglich nicht unterlegen war. Der Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (50 % vs. 47 %) und < 400 Kopien/ml (54 % vs. 57 %) war in den Gruppen vergleichbar (ITT-Population). Da jedoch nur mäßig vorbehandelte Patienten in dieser Studie eingeschlossen wurden mit einem Ungleichgewicht bezüglich Ausgangsviruslast zwischen den Studienarmen, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Studie ESS30008 erhielten über 48 Wochen 260 Patienten, deren Erkrankung virologisch erstmals durch ein Behandlungsschema 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 die Abacavir/Lamivudin-Kombination (FDC) plus einem Proteasehemmer oder nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer umgestellt. Die Ergebnisse 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 FDC-Gruppe ein ähnliches virologisches Ansprechen (Nicht-Unterlegenheit) wie die Gruppe mit Abacavir und Lamivudin zeigte.

Zusätzliche Informationen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abacavir ist bei einer Reihe von verschiedenen komplexen Arzneimittel-Kombinationen noch nicht völlig beurteilt (besonders in Kombination mit nicht-nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern).

Abacavir geht in den *Liquor cerebrospinalis* über (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde nachgewiesen, dass Abacavir den HIV-1-RNA-Spiegel im *Liquor cerebrospinalis* senkt. Es wurden jedoch keine Auswirkungen auf die neuropsychologische Leistung beobachtet, nachdem Abacavir an Patienten mit AIDS-Demenz-Komplex verabreicht wurde.

Kinder und Jugendliche
Ein randomisierter 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 pädiatrischen Patienten durchgeführt. 1.206 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren nahmen an der klinischen Prüfung ARROW (COL105677) teil und erhielten eine Dosierung nach Gewichtsbereich gemäß den 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 96 Wochen lang entweder mit der 2-mal täglichen Dosierung fortzufahren oder auf eine 1-mal tägliche Dosierung von Abacavir und Lamivudin umzustellen. Klinische Daten zu Kindern unter 1 Jahr gibt es aus dieser Studie nicht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle unten zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen basierend auf HIV-1-RNA im Plasma von weniger als 80 Kopien/ml zu Woche 48 und Woche 96 in der ARROW-Studie mit Randomisierung von 1-mal täglich versus 2-mal täglich Abacavir + Lamivudin (Auswertung nach beobachteten Werten)

	2-mal täglich n (%)	**1-mal täglich n (%)**
Woche 0 (nach ≥ 36 Wochen in Behandlung)		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Risiko-Differenz (1-mal versus 2-mal täglich)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % bis +1,9 %), p = 0,16	
Woche 48		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Risiko-Differenz (1-mal versus 2-mal täglich)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % bis +5,2 %), p = 0,65	
Woche 96		
HIV-1-RNA im Plasma < 80 Kopien/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Risiko-Differenz (1-mal versus 2-mal täglich)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % bis +4,7 %), p = 0,52	

Für die Gruppe mit der 1-mal täglichen Dosierung von Abacavir + Lamivudin wurde 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.

In einer separaten Studie zum Vergleich der unverblindeten NRTI-Kombinationen (mit und ohne verblindetem Nelfinavir) wies ein größerer Anteil der mit Abacavir und Lamivudin (71 %) oder Abacavir und Zidovudin (60 %) behandelten Kinder nach 48 Wochen ≤ 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf als bei denjenigen, die mit Lamivudin und Zidovudin (47 %) behandelt wurden (p = 0,09, ITT-Analyse). Gleichermaßen wies ein größerer Anteil der Kinder, die mit Abacavir-enthaltenden Kombinationen behandelt wurden, nach 48 Wochen ≤ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (53 %, 42 % bzw. 28 %, p = 0,07).

In einer Pharmakokinetikstudie (PENTA 15) wechselten 4 virologisch kontrollierte Patienten im Alter von unter 12 Monaten von einer 2-mal täglichen Einnahme einer Lösung zum Einnehmen mit Abacavir plus Lamivudin auf ein 1-mal tägliches Regime. Zu Woche 48 wiesen 3 Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast auf und ein Patient wies 900 HIV-RNA-Kopien/ml im Plasma auf. Bei diesen Patienten wurden keine Sicherheitsbedenken gesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Verabreichung wird Abacavir schnell und gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oralem Abacavir bei Erwachsenen liegt bei ca. 83 %. Nach oraler Verabreichung beträgt die mittlere Dauer (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration von Abacavir ungefähr 1,5 Stunden für die Filmtablette und ungefähr 1 Stunde für die Lösung.

Im therapeutischen Dosierungsbereich betrugen die mittleren (Variationskoeffizient) C_{max}- und C_{min}-Werte von Abacavir im Steady State nach einer Dosis von 300 mg 2-mal täglich ungefähr 3,00 µg/ml (30 %) bzw. 0,01 µg/ml (99 %). Der mittlere (Variationskoeffizient) AUC-Wert über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden beträgt 6,02 µg·h/ml (29 %), entsprechend einer AUC von ungefähr 12,0 µg·h/ml über den Tag. Der C_{max}-Wert für die Lösung zum Einnehmen ist geringfügig höher als für die Tabletten. Nach einer Dosis von 600 mg Abacavir in Form von Tabletten betrugen der mittlere C_{max}-Wert (Variationskoeffizient) 4,26 µg/ml (28 %) und der mittlere AUC_{∞}-Wert (Variationskoeffizient) 11,95 µg·h/ml (21 %).

Nahrungsmittel verzögern die Resorption und erniedrigen C_{max}, beeinflussen aber nicht die Gesamt-Plasmakonzentration (AUC). Daher kann Abacavir unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Gabe zerkleinerter Tabletten mit einer geringen Menge an halbfester Nahrung oder mit Flüssigkeit wird kein Einfluss auf die pharmazeutische Qualität erwartet, daher ist eine Änderung der klinischen Wirkung auch nicht zu erwarten. Diese Schlussfolgerung basiert auf den physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Daten unter der Annahme, dass der Patient die zerkleinerten Tabletten zu 100 % und umgehend einnimmt.

Verteilung
Nach intravenöser Verabreichung betrug das scheinbare Verteilungsvolumen ungefähr 0,8 l/kg, was darauf hinweist, dass Abacavir frei in die Körpergewebe penetriert.

Studien bei HIV-infizierten Patienten zeigten eine gute Penetration von Abacavir in den *Liquor cerebrospinalis*, wobei das Verhältnis *Liquor cerebrospinalis* zu Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % lag. Die beobachteten Spitzenkonzentrationen lagen 9fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 µg/ml oder 0,26 µmol, wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg 2-mal täglich verabreicht wurde.

In-vitro-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigen, dass Abacavir bei therapeutischer Konzentration nur geringfügig bis mäßig (~49 %) an humanes Plasmaprotein bindet. Dies weist auf eine geringe Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung hin.

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.

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 in den Urin. Ca. 83 % einer verabreichten Abacavir-Dosis werden in Form von Metaboliten und als unverändertes Abacavir mit dem Urin ausgeschieden. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden.

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. Insgesamt stützen diese Daten die Anwendung von 600 mg Abacavir 1-mal täglich zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abacavir 1-mal täglich in einer Zulassungsstudie belegt (CNA30021 – siehe Abschnitt 5.1 „Klinische Erfahrung").

Besondere Patientengruppen
<u>Leberfunktionsstörung</u>
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. Abacavir wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung
Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert in den Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Abacavir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daher ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht notwendig. Aufgrund der begrenzten Erfahrung sollte die Anwendung von Abacavir HEXAL bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung vermieden werden.

Kinder und Jugendliche
Entsprechend den Daten von klinischen Studien bei Kindern wird Abacavir schnell und gut aus einer Lösung zum Einnehmen und aus Filmtabletten resorbiert. Es wurde gezeigt, dass gleiche Abacavir-Plasmawerte erreicht werden, wenn die beiden Darreichungsformen in der gleichen Dosis angewendet werden. Kinder, die Abacavir Lösung zum Einnehmen gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten Abacavir-Plasmawerte ähnlich denen bei Erwachsenen. Kinder, die Abacavir Filmtabletten gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, erreichten höhere Abacavir-Plasmawerte als Kinder, die eine Lösung zum Einnehmen erhielten, da mit Filmtabletten höhere mg/kg-Dosen angewendet werden.

Es sind nur unzureichende Sicherheitsdaten verfügbar, um die Anwendung von Abacavir bei Kindern unter 3 Monaten empfehlen zu können. Die begrenzt zur Verfügung stehenden Daten deuten darauf hin, dass eine Dosis der Lösung zum Einnehmen von 2 mg/kg Körpergewicht bei Neugeborenen, die jünger als 30 Tage sind, zu ähnlichen oder höheren AUC-Werten führt wie eine Dosis der Lösung zum Einnehmen von 8 mg/kg Körpergewicht bei älteren Kindern.

Die pharmakokinetischen Daten stammen aus 3 pharmakokinetischen Studien (PENTA 13, PENTA 15 und PK-Substudie der ARROW-Studie), an denen Kinder unter 12 Jahren teilnahmen. Die Daten sind in der Tabelle unten dargestellt.

Zusammenfassung der Plasma-Abacavir-AUC$_{(0-24)}$ (µg·h/ml) im „Steady State“ und statistische Vergleiche der 1-mal und 2-mal täglichen Einnahme jeweils innerhalb der Studien

Studie	**Altersgruppe**	**Abacavir 16 mg/kg 1-mal tägliche Dosierung** **Geometrischer Mittelwert (95 % KI)**	**Abacavir 8 mg/kg 2-mal tägliche Dosierung** **Geometrischer Mittelwert (95 % KI)**	**Vergleich von 1-mal versus 2-mal täglich** **Verhältnis der Mittelwerte nach der generalisierten Kleinste-Quadrate-Methode (GLS) (90 % KI)**
ARROW PK Substudie Teil 1	3-12 Jahre (n = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2-12 Jahre (n = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3-36 Monate (n = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

In der Studie PENTA 15 betrug der geometrische Mittelwert der Plasma-Abacavir-AUC$_{(0-24)}$ (95 % KI) bei den 4 Patienten im Alter von unter 12 Monaten, die von einem 2-mal täglichen auf ein 1-mal tägliches Dosierschema wechselten (siehe Abschnitt 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg·h/ml für die 1-mal tägliche Dosierung und 12,7 (6,52; 24,6) µg·h/ml für die 2-mal tägliche Dosierung.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abacavir wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber *in vitro* eine Aktivität im Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten im Maus-Lymphom-Test und *in vivo* im Mikrokern-Test. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Aktivität anderer Nukleosidanaloga überein. Die Ergebnisse zeigen, dass Abacavir sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in hohen Konzentrationen ein niedriges Potenzial aufweist, chromosomale Schäden zu verursachen.

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 das karzinogene Potenzial für den Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

In präklinischen Studien zur Toxizität 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 Verabreichung 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.

In Studien zur Reproduktion trat eine toxische Wirkung auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen auf. 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 in 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

- mikrokristalline Cellulose
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
- Polyvinylalkohol teilhydrolysiert
- Titandioxid (E 171)
- Talkum
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
- Macrogol 3350

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Abacavir HEXAL ist in PVC/Alu-Blistern oder Alu/Alu-Blistern verpackt.

Packungsgrößen: 60 und 180 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen 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

94648.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig