

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg abakavir som sulfat, 150 mg lamivudin och 300 mg zidovudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Blågröna kapselformade filmdragerade tabletter med 'GX LL1' ingraverat på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trizivir är indicerat för behandling av infektioner hos vuxna orsakade av humant immunbristvirus (hiv) (se avsnitt 4.4 och 5.1). Denna fasta kombination ersätter de tre komponenterna (abakavir, lamivudin och zidovudin) som används var för sig med liknande

doser. Behandlingen bör inledas med en period på 6-8 veckor då abakavir, lamivudin och zidovudin ges som separata preparat (se avsnitt 4.4). Valet av denna fasta kombination bör baseras inte bara på möjligheten till en förbättrad terapiföljsamhet utan huvudsakligen på det risk/nytta förhållande som kan förväntas vara relaterat till de tre nukleosidanalogenerna.

Den kliniska nyttan av Trizivir har huvudsakligen visats i studier utförda på behandlingsnaiva patienter eller på patienter med måttlig erfarenhet av antiretroviral behandling och i ett icke-avancerat stadium av hivsjukdomen. Hos patienter med höga virusmängder (>100 000 kopior/ml) kräver behandlingsvalet ett särskilt övervägande (se avsnitt 5.1).

Generellt sett så kan virologisk suppression med de tre nukleosiderna i trippelterapi vara underlägsen behandling med andra multiterapier i synnerhet terapier som förstärkts med proteashämmare eller omvänd transkriptashämmare av icke-nukleosid typ, behandling med Trizivir bör därför endast övervägas under särskilda omständigheter (t ex vid samtidig infektion med tuberkulos).

Innan behandlingen med abakavir påbörjas, ska varje hivinfekterad patient oavsett etniskt ursprung undersökas för att se om de bär på HLA-B*5701-allelen (se avsnitt 4.4). Abakavir ska inte användas av patienter som är kända bärare av HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förskrivare av läkemedlet bör ha erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Den rekommenderade dosen Trizivir till vuxna (lägst 18 år) är en tablett två gånger dagligen.

Trizivir kan intas oberoende av föda.

I de fall där behandlingen med en av läkemedlets aktiva substanser behöver avbrytas eller dossänkas finns separata preparat av abakavir, lamivudin och zidovudin att tillgå.

Särskilda populationer

Vid nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av abakavir behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion, men koncentrationerna av lamivudin och zidovudin ökar hos dessa patienter på grund av minskad clearance. Eftersom dosjustering kan bli nödvändig rekommenderas att till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance ≤ 50 ml/min) ges abakavir, lamivudin och zidovudin som separata preparat. I dessa fall hänvisas förskrivaren till respektive läkemedels produktresumé. Trizivir bör inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Vid nedsatt leverfunktion

Abakavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Kliniska data saknas för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, därför rekommenderas inte behandling med Trizivir till dessa patienter såvida inte detta bedömts som nödvändigt. Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6)

krävs noggrann uppföljning, inklusive övervakning av plasmakoncentrationen av abakavir (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

För närvarande saknas farmakokinetiska data från patienter som är äldre än 65 år. I denna åldersgrupp bör speciell hänsyn tas till åldersrelaterade förändringar såsom försämrad njurfunktion och förändrade hematologiska värden.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Trizivir för ungdomar och barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Dosjustering vid hematologiska biverkningar

Dosjustering av zidovudin kan bli nödvändig om hemoglobinhalten sjunker till under 90 g/l eller 5,59 mmol/l eller om antalet neutrofila granulocyter sjunker till under $1,0 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.3 och 4.4). Eftersom Trizivir inte kan dosjusteras, bör abakavir, lamivudin och zidovudin här ges som separata preparat. I dessa fall hänvisas förskrivare av läkemedlet till respektive läkemedels produktresumé.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Trizivir är, på grund av den aktiva beståndsdelens zidovudin, kontraindicerat hos patienter med onormalt lågt antal neutrofila granulocyter ($<0,75 \times 10^9/l$) eller onormalt låg hemoglobinhalt ($<75 \text{ g/l}$ eller $4,65 \text{ mmol/l}$) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

De speciella varningar och försiktighetsmått som är aktuella för abakavir, lamivudin och zidovudin är inkluderade i detta avsnitt. Det finns inga ytterligare försiktighetsmått eller varningar som är aktuella för kombinationsprodukten Trizivir.

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8):

Abakavir är associerat med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) karakteriserade av feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på att många organsystem är involverade. Överkänslighetsreaktioner har observerats med abakavir, varav några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte behandlats på rätt sätt.

Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir.

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har dock rapporterats med lägre frekvens hos patienter som inte är bärare av denna allel.

Därför gäller följande:

- HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart.

- Trizivir ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavir innehållande behandling (t.ex. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Trizivir måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Trizivir efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att Trizivir har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Trizivir **eller något annat läkemedel som innehåller abakavir** (t.ex. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **aldrig återinsättas**.
- Återinsättning av ett abakavir innehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.
- För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande Trizivir tabletter.

Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner mot abakavir

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har karaktäriserats väl i kliniska studier och under uppföljning vid normal klinisk användning. Symtomen har vanligen uppträtt inom de första sex veckorna (mediantid till debut 11 dagar) från behandlingsstart med abakavir, **även om dessa reaktioner kan uppträda när som helst under behandling.**

Nästan alla överkänslighetsreaktioner mot abakavir inkluderar feber och/eller hudutslag. Andra tecken och symtom som observerats som del i överkänslighetsreaktionen mot abakavir beskrivs ingående i avsnitt 4.8 (Beskrivning av ett urval av biverkningar), däribland symtom från luftvägarna och magtarmkanalen. Viktigt är att sådana symtom **kan leda till att överkänslighetsreaktionen feldiagnostiseras som en sjukdom i luftvägarna (pneumoni, bronkit, faryngit) eller som en gastroenterit.**

Symtomen relaterade till överkänslighetsreaktioner förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande. Symtomen försvinner vanligtvis när behandlingen med abakavir avbryts.

I sällsynta fall har även patienter som avbrutit behandling med abakavir av andra skäl än en överkänslighetsreaktion drabbats av livshotande reaktioner inom några timmar från återinsättning av abakavirbehandling (se avsnitt 4.8 Beskrivning av ett urval av biverkningar). Återinsättning av abakavir hos sådana patienter måste ske där sjukvårdsresurser finns lätt tillgängliga.

Laktacidosis

Laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av zidovudin. Tidiga symtom (symtomatisk hyperlaktatemi) inkluderande benigna symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktnedgång, luftvägssymtom (snabba och/eller djupa andetag) eller neurologiska symtom (inkluderande muskelsvaghet).

Laktacidosis har hög mortalitet och kan vara associerat med pankreatit och lever- eller njursvikt.

Laktacidosis har vanligtvis uppträtt efter några eller flera månaders behandling.

Behandlingen med zidovudin skall avbrytas vid symtomatisk hyperlaktatemi och metabolisk acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande nivåer av aminotransferaser.

Försiktighet bör iaktas vid behandling med zidovudin till patienter (framför allt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom och leversteatos (inkluderande vissa läkemedel och alkohol). Patienter som samtidigt har en hepatit C-infektion och behandlas med alfa-interferon och ribavirin kan utgöra en speciell riskgrupp.

Patienter med ökad risk skall följas noga.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och

zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalet; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilket har kopplats till mitokondriell toxicitet. Incidensen och lipoatrofins svårighetsgrad är relaterad till kumulativ exponering. Denna fettförlust, som är mest synlig i ansikte, på armar, ben och skinkor, är troligen inte reversibel vid byte till en regim utan zidovudin. Patienterna ska regelbundet utvärderas för tecken på lipoatrofi under behandling med zidovudin och zidovudinnehållande produkter (Combivir och Trizivir). Vid misstanke om utveckling av lipoatrofi ska behandlingen bytas mot en alternativ regim.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Hematologiska biverkningar

Anemi, neutropeni och leukopeni (vanligen sekundärt till neutropeni) kan förväntas hos patienter som behandlas med zidovudin. Dessa blodbiverkningar uppträdde mera frekvent vid högre zidovudindoser (1200-1500 mg/dag) och hos patienter med dålig kvarvarande benmärgsfunktion före behandlingen, särskilt hos patienter med avancerad hivsjukdom. Blodstatus bör därför följas noggrant (se avsnitt 4.3) hos patienter som får Trizivir. Dessa hematologiska effekter observeras vanligtvis inte förrän efter fyra till sex veckors behandling. För patienter med avancerad symtomatisk hivsjukdom rekommenderas i regel kontroll av blodstatus åtminstone var 14:e dag under de tre första behandlingsmånaderna och därefter minst en gång i månaden.

Hos patienter med tidig hivsjukdom är hematologiska biverkningar ovanliga. Beroende på patientens allmäntillstånd kan kontroll av blodstatus utföras mindre ofta, t ex en gång per månad till en gång var tredje månad. Dosen zidovudin kan även behöva justeras om grav anemi eller myelosuppression utvecklas under behandlingen med Trizivir, eller hos de patienter som redan från början har benmärgspåverkan, t ex hemoglobin <90 g/l (5,59 mmol/l) eller

antalet neutrofila granulocyter $<1,0 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.2).

Eftersom Trizivir inte kan dosjusteras, bör zidovudin, abakavir och lamivudin då ges som separata preparat. I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

Pankreatit

Enstaka fall av pankreatit har förekommit under behandling med abakavir, lamivudin och zidovudin. Det är emellertid inte säkerställt om dessa fall orsakats av behandlingen med dessa läkemedel eller av den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Trizivir skall omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symtom eller avvikande laboratorievärden, som talar för pankreatit.

Leversjukdom

Om lamivudin används samtidigt för behandling av hiv och HBV, finns ytterligare information rörande användning av lamivudin för behandling av hepatit B i produktresumén för Zeffix.

Säkerhet och effekt av Trizivir har inte fastställts hos patienter med leversjukdom. Trizivir rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Trizivir avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B-virus rekommenderas att

laboratorieprover tas på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit (se produktresumé för Zeffix).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och skall kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, skall uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Patienter med samtidig infektion med hepatit B- eller C-virus

Samtidig användning av ribavirin och zidovudin är inte rekommenderad på grund av ökad risk för anemi (se avsnitt 4.5).

Barn och ungdomar

Eftersom otillräckliga data föreligger kan användning av Trizivir hos barn eller ungdomar inte rekommenderas. I denna grupp patienter är det särskilt svårt att identifiera överkänslighetsreaktioner.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala

mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Opportunistiska infektioner

Patienterna bör informeras om att Trizivir, i likhet med annan antiretroviral behandling, inte botar hivinfektionen och att de trots behandlingen kan utveckla opportunistiska infektioner och andra hivrelaterade komplikationer. Det kliniska förloppet skall därför även fortsättningsvis noggrant följas av läkare med erfarenhet av att behandla dessa infektioner och komplikationer.

Hjärtinfarkt

Observationsstudier har visat på ett samband mellan hjärtinfarkt och användningen av abakavir. Det var övervägande patienter som tidigare erhållit antiretroviral behandling som studerades. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och

kunde inte utesluta en liten riskökning. Sammantaget visar tillgängliga data från observationskohorter och randomiserade studier bristande överensstämmelse, så ett kausalt samband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt kan varken bekräftas eller motbevisas. I dagsläget finns det inte någon vedertagen biologisk mekanism som kan förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av Trizivir ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

Överföring

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Läkemedelsinteraktioner:

För närvarande saknas tillräckligt med data angående Trizivirs effekt och säkerhet när det ges tillsammans med NNRTIs eller PIs (se avsnitt 5.1).

Trizivir ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller emtricitabin.

Samtidig användning av stavudin och zidovudin bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Trizivir innehåller abakavir, lamivudin och zidovudin och därför kan alla tidigare observerade interaktioner för respektive substans inträffa även med Trizivir. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt signifikanta interaktioner mellan abakavir, lamivudin och zidovudin.

Abakavir metaboliseras via UDP-glukuronyltransferas-enzym (UGT-enzym) och alkoholdehydrogenas; samtidig administrering med inducerare eller hämmare av UGT-enzym eller med substanser som elimineras via alkoholdehydrogenas kan påverka exponeringen av abakavir. Zidovudin metaboliseras huvudsakligen via UGT-enzym; samtidig administrering med inducerare eller hämmare av UGT-enzym kan påverka exponeringen av zidovudin. Lamivudin elimineras renalt. Aktiv renal sekretion av lamivudin i urinen medieras genom organiska katjontransportörer (OCT); samtidig administrering av lamivudin och hämmare av OCT kan öka exponeringen av lamivudin.

Abakavir, lamivudin och zidovudin metaboliseras inte till någon betydande grad via cytokrom P450-enzym (såsom CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6) och de hämmar eller inducerar inte heller detta enzym-system. Således är risken liten för interaktioner med antiretrovirala proteashämmare, icke-nukleosidanaloger och andra läkemedel som metaboliseras via de viktigaste cytokrom P450-enzymerna.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Listan nedan ska inte ses som fullständig, men är representativ för de studerade klasserna.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
didanosin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
didanosin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
didanosin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
stavudin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Kombinationen rekommenderas inte.
stavudin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
stavudin/zidovudin	<i>In vitro</i> antagonism av anti-hivaktivitet mellan stavudin och zidovudin kan resultera i en minskad effektivitet av båda läkemedlen.	
LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER		
atovakvon/abakavir		

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
atovakvon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
atovakvon/zidovudin (750 mg två gånger dagligen med mat /200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 33 % atovakvon AUC ↔	
klaritromycin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Administreringen av Trizivir och klaritromycin ska separeras med minst 2 timmar.
klaritromycin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
klaritromycin/zidovudin (500 mg två gånger dagligen/100 mg var 4:e timme)	zidovudin AUC ↓ 12 %	
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering av Trizivir är nödvändig om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).
trimetoprim/sulfametoxazol	lamivudin: AUC ↑ 40 %	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
(co-trimoxazol) /lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar /300 mg som engångsdos)	trimetoprim: AUC↔ sulfametoxazol; AUC↔ (hämning av organiska katjontransportörer)	När samtidig administrering med co-trimoxazol är befogad, ska patienten stå under klinisk övervakning. Höga doser av
trimetoprim/sulfamet oxazol (co-trimoxazol)/zidov udin	Interaktionen är inte studerad.	trimetoprim/sulfamet oxazol som används vid behandling av <i>Pne umocystis jiroveci</i> -pn eumoni (PCP) och toxoplasmos har inte studerats och ska undvikas.
ANTIMYKOTIKA		
flukonazol/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd. Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
flukonazol/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
flukonazol/zidovudin (400 mg en gång dagligen/200 mg tre gångar dagligen)	zidovudin AUC ↑ 74 % (hämning av UGT)	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
rifampicin/abakavir	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering
rifampicin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
rifampicin/zidovudin (600 mg en gång dagligen/200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↓ 48 % (induktion av UGT)	
ANTIEPILEPTIKA		
fenobarbital/abakavir	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
fenobarbital/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
fenobarbital/zidovudin	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av zidovudin genom UGT induktion.	
fenytoin/abakavir	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering Övervaka fenytoin-koncentrationerna.
fenytoin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
fenytoin/zidovudin	fenytoin AUC ↑ ↓	
valproinsyra/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
valproinsyra/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
valproinsyra/zidovudin (250 mg eller 500 mg tre gånger dagligen/100 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 80 % (hämning av UGT)	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
ANTIISTAMINER (HISTAMIN H2-RECEPTOR-ANTAGONISTER)		
ranitidin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
ranitidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad. Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.	Ingen dosjustering är nödvändig.
ranitidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
cimetidin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
cimetidin/lamivudin	<p>Interaktionen är inte studerad.</p> <p>Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.</p>	
cimetidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
CYTOSTATIKA		
Kladribin/Lamivudin	<p>Interaktionen är inte studerad.</p> <p>Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin <i>in vitro</i>, vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa</p>	Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
	kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin.	
OPIOIDER		
metadon/abakavir (40 till 90 mg en gång dagligen i 14 dagar / 600 mg som engångsdos, därefter 600 mg två gånger dagligen i 14 dagar)	abakavir: AUC ↔ Cmax ↓ 35% metadon: CL/F ↑ 22 %	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd. Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
metadon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
metadon/zidovudin (30 till 90 mg en gång dagligen /200 mg var 4:e timma)	zidovudin AUC ↑ 43% metadon AUC ↔	Dosjustering av metadon är för de flesta patienter inte nödvändig; för vissa kan en återinställning av metadon behövas.
RETINOIDER		
retinoidinnehållande läkemedel	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data finns för att kunna

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
(t.ex. isotretinoin) /abakavir	Möjlig interaktion eftersom läkemedlen delar eliminationsväg via alkoholdehydrogenas.	rekommendera dosjustering.
retinoidinnehållande läkemedel (t.ex. isotretinoin) /lamivudin Inga interaktionsstudier har gjorts	Interaktionen är inte studerad.	
retinoidinnehållande läkemedel (t.ex. isotretinoin) / zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
URINSYRADRIVANDE LÄKEMEDEL		
probenecid/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd. Övervaka med avseende på tecken
probenecid/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
probenecid/zidovudin	zidovudin AUC ↑ 106%	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
(500 mg 4 gånger dagligen/2 mg/kg tre gånger dagligen)	(hämning av UGT)	på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
DIVERSE		
etanol/abakavir (0,7 g/kg som engångsdos /600 mg som engångsdos)	abakavir: AUC ↑ 41 % etanol: AUC ↔ (hämning av alkoholdehydrogenas)	Ingen dosjustering är nödvändig.
etanol/lamivudin	Interaktionen är inte studerad	
etanol/zidovudin	Interaktionen är inte studerad	
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%; 55%	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Trizivir och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol. Överväg mer frekvent övervakning

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
		av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.

Förkortningar: ↑ = ökning; ↓ = minskning; ↔ = ingen signifikant förändring; AUC = ytan under kurvan för koncentration kontra tid; C_{max} = observerad maximal koncentration; CL/F = skenbart oralt clearance

Exacerbation av anemi beroende på ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av behandlingsregimen för hiv även om den exakta verkningsmekanismen återstår att klargöras. Samtidig användning av ribavirin och zidovudin är inte rekommenderad på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en kombinerad ART-regim om denna redan är etablerad. Detta är särskilt viktigt hos patienter med känd anamnes på zidovudin-inducerad anemi.

Samtidig behandling, särskilt akut sådan, med potentiellt nefrotoxisk eller benmärgshämmande läkemedel (t ex systemiskt givet pentamidin, dapson, pyrimetamin, co-trimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin och doxorubicin) kan också öka risken för biverkningar av zidovudin. Om behov föreligger för samtidig behandling med Trizivir och

något av dessa läkemedel skall njurfunktion och hematologiska parametrar följas särskilt noga. Vid behov kan doserna därefter behöva reduceras för ett eller flera läkemedel.

Begränsade data från kliniska studier ger inga indikationer för en påtagligt ökad risk för biverkningar av zidovudin vid kombinationsbehandling med co-trimoxazol (se interaktionsinformation ovan avseende lamivudin och co-trimoxazol), pentamidin i aerosolform, pyrimetamin och aciklovir i doser som används vid profylax.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor, och följdaktig minskning av risk för hiv-överföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor. I det här fallet, har zidovudin-behandling av gravida kvinnor, följt av behandling av det nyfödda barnet, visats minska överföring av hiv från moder till foster. Det finns inga data angående användning av Trizivir under graviditet. En måttlig mängd data från gravida kvinnor som tagit de enskilda aktiva substanserna abakavir, lamivudin och zidovudin i kombination visar inte på någon missbildande toxicitet (mer än 300 utfall från exponering under första trimestern). En stor mängd data från gravida kvinnor som tagit lamivudin och zidovudin visar inte på någon missbildande toxicitet (mer än 3000 utfall vardera från exponering under första trimestern, av vilka 2000 utfall inkluderade exponering för både lamivudin och zidovudin). Måttlig mängd data (mer än 600 utfall från första trimestern) visar inte på

någon missbildande toxicitet för abakavir. Baserat på den nämnda måttliga mängden data är risken för missbildning hos människa osannolik.

De aktiva ämnena i Trizivir kan hämma cellulär DNA-replikation, då zidovudin har visats vara en transplacentär karcinogen i en djurstudie och abakavir har visats vara karcinogen i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med läkemedel som innehåller lamivudin såsom Trizivir och därefter blir gravida, bör man överväga risken av återkommande hepatit vid utsättande av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos HIV-negativa barn som exponerats för nukleosidanaloger i livmodern och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

Amning

Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras också i modersmjölk hos människa.

Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (< 4% av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata

saknas för administrering av abakavir och lamivudin till barn under 3 månader.

Efter administrering av en singeldos på 200 mg zidovudin till hivinfekterade kvinnor var den genomsnittliga koncentrationen av zidovudin likartad i modersmjölk och i serum.

Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Studier på djur har visat att varken abakavir eller lamivudin eller zidovudin haft någon effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Zidovudin har inte visat sig påverka antalet spermier, spermernas morfologi och rörlighet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande påverkan på förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Patientens kliniska status samt biverkningsprofilen hos Trizivir bör beaktas vid en bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller sköta maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar har rapporterats under behandling av hivsjukdom med abakavir, lamivudin och zidovudin då läkemedlen givits var för sig eller i kombination. Eftersom Trizivir innehåller abakavir,

lamivudin och zidovudin kan samma biverkningar förväntas som de som förekommer i samband med respektive läkemedelssubstans.

Lista i tabellformat över biverkningar rapporterade med de enskilda substanserna.

Biverkningar som rapporterats med abakavir, lamivudin och zidovudin återfinns i tabell 1. De är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Om något av dessa symtom uppträder måste möjligheten av en överkänslighetsreaktion uteslutas.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats med de enskilda substanserna i Trizivir.

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
Viktigt: Angående information om abakaviröverkänslighet, se informationen nedan under "Beskrivning av ett urval av biverkningar" Överkänslighet mot abakavir		
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
	<i>Mindre vanlig:</i> Neutropeni och anemi (båda i enstaka fall av allvarlig typ), trombocytopeni <i>Mycket sällsynt:</i> Erytroblastopeni	<i>Vanlig:</i> Anemi, neutropeni och leukopeni <i>Mindre vanlig:</i> Trombocytopeni och pancytopeni med benmärgshypoplasi

		<i>Sällsynt:</i> Erythroblastopeni <i>Mycket sällsynt:</i> Aplastisk anemi
Immunsystemet		
<i>Vanlig:</i> Överkänslighet		
Metabolism och nutrition		
<i>Vanlig:</i> Anorexi <i>Mycket vanlig:</i> Laktacidosis	<i>Mycket sällsynt:</i> Laktacidosis	<i>Sällsynt:</i> Anorexi, laktacidosis i frånvaro av hypoxemi
Psykiska störningar		
		<i>Sällsynt:</i> Ångest, depression
Centrala och perifera nervsystemet		
<i>Vanlig:</i> Huvudvärk	<i>Vanlig:</i> Huvudvärk, sömnlöshet <i>Mycket sällsynt:</i> Perifer neuropati (parestesi)	<i>Mycket vanlig:</i> Huvudvärk <i>Vanlig:</i> Yrsel <i>Sällsynt:</i> Sömnlöshet, parestesi, somnolens, nedsatt mental skärpa, kramper
Hjärtat		
		<i>Sällsynt:</i> Kardiomyopati
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	<i>Vanlig:</i> Hosta, symtom från näsan	<i>Mindre vanlig:</i> Dyspné <i>Sällsynt:</i> Hosta

Magtarmkanalen		
<p><i>Vanlig:</i> Illamående, kräkningar, diarré</p> <p><i>Sällsynt:</i> Pankreatit</p>	<p><i>Vanlig:</i> Illamående, kräkningar, buksmärta, diarré</p> <p><i>Sällsynt:</i> Ökning av serumamylas, pankreatit</p>	<p><i>Mycket vanlig:</i> Illamående</p> <p><i>Vanlig:</i> Kräkningar, buksmärta, diarré</p> <p><i>Mindre vanlig:</i> Flatulens</p> <p><i>Sällsynt:</i> Pigmentering av munslemhinnan, smakrubbningar, dyspepsi, pankreatit</p>
Lever och gallvägar		
	<p><i>Mindre vanlig:</i> Tillfälliga stegringar av leverenzymmer (ALAT, ASAT)</p> <p><i>Sällsynt:</i> Hepatit</p>	<p><i>Vanlig:</i> Stegringar av leverenzymmer och bilirubin</p> <p><i>Sällsynt:</i> Leverförändringar</p> <p>t ex uttalad hepatomegali med steatos</p>
Hud och subkutan vävnad		
<p><i>Vanlig:</i> Utslag (utan systemiska symtom)</p> <p><i>Mycket sällsynt:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys</p>	<p><i>Vanlig:</i> Utslag, alopeci</p>	<p><i>Mindre vanlig:</i> Utslag och klåda</p> <p><i>Sällsynt:</i> Nagel- och hudpigmentering, urtikaria, svettning</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv		

	<i>Vanlig:</i> Artralgi, muskelrubbningar <i>Sällsynt:</i> Rabdomyoly	<i>Vanlig:</i> Myalgi <i>Mindre vanlig:</i> Myopat
<i>Njurar och urinvägar</i>		
		<i>Sällsynt:</i> Ändrad miktionsfrekvens
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
		<i>Sällsynt:</i> Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
<i>Vanlig:</i> Feber, letargi, trötthet	<i>Vanlig:</i> Trötthet, allmän sjukdomskänsla, feber	<i>Vanlig:</i> Allmän sjukdomskänsla <i>Mindre vanlig:</i> Feber, generaliserad smärta, asteni <i>Sällsynt:</i> Frysningar, bröstsmärta och influensaliknande syndrom

Många av biverkningarna som redovisas i tabellen är vanligt förekommande (illamående, kräkningar, diarré, feber, letargi, utslag) hos patienter som är överkänsliga mot abakavir. Patienter med något av dessa symtom ska därför noggrant utvärderas rörande förekomst av sådan överkänslighet (se avsnitt 4.4). Mycket sällsynta fall av erythema multiforme, Stevens Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats där överkänslighet mot abakavir inte kunnat uteslutas. I dessa fall ska behandling med abakavir avbrytas för all framtid.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet mot abakavir

Tecken och symtom på denna överkänslighetsreaktion redovisas nedan. De har identifierats antingen i kliniska studier eller i säkerhetsövervakningen vid normal klinisk användning. De som markerats med 'fetstil' har rapporterats hos minst 10% av patienterna med överkänslighetsreaktion.

Nästan alla patienter som utvecklar överkänslighetsreaktioner får feber och/eller hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella) som delsymtom men fall av överkänslighet utan hudutslag eller feber har inträffat. Andra huvudsymtom är symtom från magtarmkanalen och andningsvägarna samt allmänna symtom som letargi och allmän sjukdomskänsla.

<i>Hud</i>	Hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella)
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, munsår
<i>Andningsvägar</i>	Dyspné, hosta, ont i halsen, 'adult respiratory distress syndrome', lungsvikt
<i>Övrigt</i>	Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla, ödem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivit, anafylaxi
<i>Neurologi/psykiatri</i>	Huvudvärk, parestesi
<i>Blod</i>	Lymfopeni
<i>Lever/pankreas</i>	

	Förhöjda levervärden , hepatit, leversvikt
<i>Muskel/skelett</i>	Myalgi , myolys (sällsynt), artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas
<i>Urologi</i>	Förhöjt kreatinin, njursvikt

Symtomen relaterade till denna överkänslighetsreaktion förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande, och har i sällsynta fall varit dödlig.

Återinsättning av abakavir efter en överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider. Liknande reaktioner har också inträffat i sällsynta fall efter att abakavir återinsatts hos patienter som innan behandlingen avbröts endast haft ett av huvudsymtomen på överkänslighet (se ovan), och har i mycket sällsynta fall även setts hos patienter som har återupptagit behandlingen utan föregående symtom på en överkänslighetsreaktion (dvs. patienter som tidigare ansetts tolerera abakavir).

Hematologiska biverkningar med zidovudin

Anemi, neutropeni och leukopeni uppträdde oftare vid högre doser (1200-1500 mg/dag) och hos patienter med avancerad hivsjukdom (särskilt vid låg benmärgsreserv före behandling) samt i synnerhet hos patienter med CD4-tal mindre än $100/\text{mm}^3$. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan här bli nödvändigt (se avsnitt 4.4). Anemin kan göra det nödvändigt att ge transfusioner.

Ökad incidens av neutropeni har också observerats hos patienter vars antal neutrofila granulocyter, hemoglobinkoncentrationer och vitamin B₁₂-nivåer i serum var låga när zidovudinbehandlingen inleddes.

Laktacidosis

Behandling med zidovudin har associerats med fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligtvis i samband med uttalad hepatomegali och leversteatos (se avsnitt 4.4).

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna. Patienter som får Trizivir ska undersökas ofta och tillfrågas om de upplevt tecken på lipoatrofi. Om sådan utveckling konstateras ska behandlingen med Trizivir inte fortsättas (se avsnitt 4.4).

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom

Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med Trizivir. Inga specifika tecken eller symtom har identifierats efter akut överdosering med zidovudin eller lamivudin förutom dem som anges som biverkningar. Inga dödsfall har inträffat och alla patienter har återhämtat sig. Enstaka doser på upp till 1200 mg abakavir och dagliga doser på upp till 1800 mg abakavir har givits till patienter i kliniska studier. Inga oväntade oönskade effekter rapporterades. Effekterna av högre doser abakavir är inte kända.

Om överdosering inträffar skall patienten övervakas avseende tecken på toxicitet och symtomatisk terapi ges vid behov (se avsnitt 4.8). Eftersom lamivudin är dialyserbart kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om detta inte har studerats. Hemodialys och peritonealdialys har sannolikt endast begränsad effekt på eliminationen av zidovudin men ökar eliminationen av glukuronidmetaboliten. Det är inte känt om abakavir kan elimineras via peritonealdialys eller hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer.
ATC kod: J05AR04.

Verkningsmekanism:

Abakavir, lamivudin och zidovudin är, var och en för sig, potenta, selektiva hämmare av hiv-1 och hiv-2 av typen NRTIs.

Alla tre substanserna metaboliseras sekventiellt av intracellulära kinaser till respektive 5´-trifosfat (TP). Lamivudin-TP, carbovir-TP (den aktiva trifosfaten av abakavir) och zidovudin-TP är substrat för och kompetitiva hämmare av hivs omvänt transkriptas. Den huvudsakliga antivirala aktiviteten sker dock genom att monofosfatformen införlivas i den virala DNA-kedjan vilket resulterar i ett kedjeavbrott. Trifosfaterna av abakavir, lamivudin och zidovudin visar signifikant lägre affinitet till värdcellens DNA-polymeraser.

Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin och nevirapin). Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av zidovudin och andra antiretrovirala medel (testade: didanosin och interferon-alfa). Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med nukleosidanalogen (NRTI) didanosin, emtricitabin, stavudin eller tenofovir, icke-nukleosidanalogen (NNRTI) nevirapin, eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

Resistens in vitro

Hiv-1 resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184I, eller mer vanligt, en M184V aminosyraförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av viralt RT.

Abakavirresistenta isolat av hiv-1 har selekterats fram *in vitro* och är associerade med specifika genotypförändringar i den kodande regionen för omvänt transkriptas (kodon M184V, K65R, L74V, och Y115F). Viral resistens mot abakavir utvecklas relativt långsamt *in vitro* och kräver multipla mutationer för en kliniskt relevant ökning i EC_{50} av "wild type" virus.

Resistens in vivo (behandlingsnaiva patienter)

M184V eller M184I varianterna uppkommer hos hiv-1-infekterade patienter som står på en antiretroviral behandling som innehåller lamivudin. I en pivotal klinisk studie med Combivir (kombinationstablett innehållande lamivudin och zidovudin) visade de flesta patienter med virologisk svikt vid behandling med abakavir antingen inga NRTI-relaterade förändringar jämfört med baseline (15 %) eller endast M184V eller M184I-selektion (78 %). Den totala selektionsfrekvensen för M184V eller M184I var hög

(85 %) och selektionen av L74V, K65R och Y115F förekom inte (se tabell). Tymidinanalogmutationer (TAMs) vilka selekteras av zidovudin (ZDV) förekom också (8 %).

Behandling	Abakavir + Combivir
Antal patienter	282
Antal med virologisk svikt	43
Antal genotyper vid pågående behandling	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs¹	3 (8 %)

1. Antal individer med ≥ 1 TAM (dvs. mutationer 41, 67, 70, 210, 215, 219).

TAMs skulle kunna selekteras när tymidinanaloger är associerade med abakavir. I en metaanalys av sex kliniska studier selekterades inga TAMs vid behandlingar där abakavir men inte zidovudin ingick (0/127), men selekterades däremot i de behandlingar där abakavir och tymidinanalogen zidovudin ingick (22/86, 26 %). Selektionen av L74V och K65R minskade dessutom vid samtidig administrering med ZDV (K65R: utan ZDV: 13/127, 10 %; med ZDV: 1/86, 1 %; L74V: utan ZDV: 51/127, 40 %; med ZDV: 2/86, 2 %).

Resistens in vivo (tidigare behandlade patienter)

M184V eller M184I uppkommer hos hiv-1-infekterade patienter som står på en antiretroviral behandling som innehåller lamivudin och

ger höggradig resistens mot lamivudin. *In vitro*-data visar en tendens som tyder på att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dess fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför skall behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Likaledes ger närvaro av TAMs ökning av resistens mot ZDV.

Kliniskt signifikant minskad känslighet för abakavir har visats i kliniska isolat från patienter med virologisk svikt, vilka tidigare behandlats med och är resistenta mot andra nukleosidhämmare. I en metaanalys av fem kliniska studier där abakavir adderades för att förstärka behandlingen hade 123 av 166 individer (74 %) M184V/I, 50 (30 %) hade T215Y/F, 45 (27 %) hade M41L, 30 (18 %) hade K70R och 25 (15 %) hade D67N. K65R saknades och L74V och Y115F var ovanliga (≤ 3 %). Logistisk regressionsmodellering av förutsägbara värden för genotyp (justerade för basline plasma hiv-1 RNA [vRNA], CD4+cellantal, antal och längd på tidigare antiretrovirala behandlingar) visade att förekomst av tre eller fler mutationer förknippade med NRTI-resistens var associerade med minskad respons vecka 4 ($p=0,015$) eller fyra eller fler mutationer vecka 24 (median) ($p\leq 0,012$). Dessutom orsakar "69-insertion"-komplexet eller Q151M-mutationen (vanligt förekommande i kombination med A62V, V751, F77L och F116) en högre nivå av resistens mot abakavir.

Vecka 4 (n = 166)			
Omvänt transkriptashämning-mutationer vid baseline	n	Median förändring vRNA (log₁₀ c/mL)	Procent med <400 kopior/ml vRNA
Inga	15	-0.96	40 %
Endast M184V	75	-0.74	64 %
En NRTI mutation, vilken som helst	82	-0.72	65 %
Två NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	22	-0.82	32 %
Tre NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	19	-0.30	5 %
Fyra eller fler NRTI-associerade mutationer	28	-0.07	11 %

Fenotypisk resistens och korsresistens

Fenotypisk resistens mot abakavir kräver M184V med minst ytterligare en annan abakavirselektad mutation, eller M184V med multipla TAMs. Fenotypisk korsresistens mot andra NRTIs med endast M184V- eller M184I-mutationer är begränsad. Zidovudin, didanosin, stavudin och tenofovir bibehåller sin antiretrovirala

aktivitet mot den typen av hiv-1-varianter. Förekomst av M184V med K65R förorsakar korsresistens mellan abakavir, tenofovir, didanosin och lamivudin och M184V med L74V förorsakar korsresistens mellan abakavir, didanosin och lamivudin. Förekomst av M184V med Y115F förorsakar korsresistens mellan abakavir och lamivudin. Vägledning för lämplig användning av abakavir kan fås om nuvarande rekommenderad resistensalgoritm används.

Korsresistens mellan abakavir, lamivudin eller zidovudin och andra antiretrovirala medel från andra klasser t ex PIs eller NNRTIs är inte trolig.

Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad dubbelblind placebo-kontrollerad studie på behandlingsnaiva patienter jämfördes kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin med kombinationen indinavir, lamivudin och zidovudin. På grund av den höga andelen patienter med förtida behandlingsavbrott (42 % av patienterna hade avbrutit den randomiserade behandlingen efter 48 veckor) kunde inte någon definitiv slutsats dras beträffande ekvivalens mellan behandlingsalternativen efter 48 veckor. Fastän en likartad antiviral effekt observerades mellan de abakavir- och indinavirinnehållande regimerna vad gäller andel patienter med ej detekterbar virusnivå (≤ 400 kopior/ml; intention to treat analys (ITT), 47 % versus 49 %; as treated analys (AT), 86 % versus 94 % för abakavir- respektive indinavirkombinationen), var resultatet bättre för indinavirkombinationen särskilt i gruppen patienter med höga initiala virustal ($> 100\,000$ kopior /ml före behandlingen; ITT, 46 % versus 55 %; AT, 84 % versus 93 % för abakavir respektive indinavir).

ACTG5095 var en randomiserad (1:1:1), dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 1147 antiretroviralt naiva hiv-1-infekterade vuxna, som jämförde tre olika behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC) och efavirenz (EFV) eller ZDV/3TC/EFV eller ZDV/3TC/ABC. Vid uppföljning efter 32 veckor (median) visade sig trippelterapi med de tre nukleosiderna ZDV/3TC/ABC vara virologiskt underlägsen de andra två armarna oavsett virusnivån vid baseline (< eller > 100 000 kopior/ml). 26 % av individerna i ZDV/3TC/ABC-armen, 16 % i ZDV/3TC/EFV-armen och 13 % i armen med 4 läkemedel, fick virologisk svikt (hiv-RNA >200 kopior/ml). I vecka 48 var andelen individer med hiv-RNA <50 kopior/ml 63 %, 80 % respektive 86 % i ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- respektive ZDV/3TC/ABC/EFV-armen. Säkerhetskommittén för studien stoppade ZDV/3TC/ABC-armen vid denna tidpunkt baserat på den större andelen patienter med virologisk svikt. De återstående armarna fortsatte i blindad version. Vid uppföljning efter 144 veckor (median) fick 25 % av individerna i ZDV/3TC/ABC/EFV-armen och 26 % i ZDV/3TC/EFV-armen virologisk svikt. Det var ingen signifikant skillnad i tid till första virologiska svikt (p=0,73, "log-rank test") mellan de 2 armarna. I denna studie förbättrade inte tillägg av ABC till ZDV/3TC/EFV effekten signifikant.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
	32 veckor	26 %	16 %	13 %

Virologisk svikt (hiv-RNA >200 kopior/ml)	144 veckor	-	26 %	25 %
Virologisk framgång (48 veckor hiv-RNA < 50 kopior/ml)		63 %	80 %	86 %

I en liten öppen pågående 'pilotstudie' på antiretroviralt behandlingsnaiva patienter som erhöll kombinationen abakavir, lamivudin, zidovudin och efavirenz, var andelen patienter med ej detekterbar virusmängd (< 400 kopior/ml) ca 90 % med 80 % som hade < 50 kopior/ml efter 24 veckors behandling.

Det finns ännu inga data som beskriver användningen av Trizivir hos patienter med omfattande terapierfarenhet, hos patienter där tidigare behandlingar misslyckats eller hos patienter med avancerad sjukdom (CD4 tal <50 celler/mm³).

Omfattningen av terapivinsterna med denna nukleosidkombination i gruppen patienter med omfattande terapierfarenhet beror på vilka behandlingar som tidigare prövats och motsvarande behandlingstider under vilka hiv-1-varianter med korsresistens mot abakavir, lamivudin eller zidovudin kan ha selekterats fram.

Ännu finns otillräckligt med data angående effekt och säkerhet av Trizivir när läkemedlet ges tillsammans med NRTIs eller PIs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Abakavir, lamivudin och zidovudin absorberas snabbt och väl från magtarmkanalen efter oral tillförelse. Den absoluta biotillgängligheten av abakavir, lamivudin och zidovudin hos vuxna efter oralt intag är omkring 83 %, 80-85 % respektive 60- 70 %.

I en farmakokinetikstudie på hiv-1-infekterade patienter var de farmakokinetiska parametrarna för abakavir, lamivudin och zidovudin vid 'steady state' likartade vare sig Trizivir gavs ensamt eller som kombinationstablett av lamivudin/zidovudin tillsammans med abakavir. Likartade värden erhöles även i bioekvivalensstudien av Trizivir på friska försökspersoner.

En bioekvivalensstudie jämförde Trizivir med samtidigt intag av abakavir 300 mg, lamivudin 150 mg och zidovudin 300 mg. Effekten av föda på hastigheten och omfattningen av absorptionen studerades också. Trizivir visades vara bioekvivalent med abakavir 300 mg, lamivudin 150 mg och zidovudin 300 mg givet som separata tablettberedningar avseende AUC_{∞} och C_{max} . Föda minskade Trizivirs absorptionshastighet något (minskat C_{max} 18-32 %) och ökade t_{max} (ca 1 timme) men påverkade inte totalabsorptionen (AUC_{∞}). Dessa förändringar anses inte kliniskt relevanta varför några födorestriktioner inte rekommenderas vid administrering av Trizivir.

Vid terapeutisk dosering (1 tablett Trizivir 2 gånger dagligen) till patienter är medelvärdet (CV) för steady-state C_{max} i plasma för

abakavir, lamivudin och zidovudin 3,49 mikrog/ml (45 %), 1,33 mikrog/ml (33 %) respektive 1,56 mikrog/ml (83 %). Motsvarande värden för C_{\min} kunde inte fastställas för abakavir men är 0,14 mikrog/ml (70 %) för lamivudin och 0,01 mikrog/ml för zidovudin. Medelvärdet (CV) av AUC för abakavir, lamivudin och zidovudin över ett dosintervall på 12 timmar är 6,39 mikrog timme/ml (31 %), 5,73 mikrog timme/ml (31 %) respektive 1,5 mikrog timme/ml (47 %).

En mindre ökning av C_{\max} (28 %) observerades för zidovudin vid administration samtidigt med lamivudin, dock påverkades inte den totala exponeringen (AUC) signifikant. Zidovudin har inte någon påverkan på lamivudins farmakokinetik. En effekt av abakavir kan ses på zidovudin (C_{\max} minskat med 20 %) och på lamivudin (C_{\max} minskat med 35 %).

Distribution

Intravenösa studier med abakavir, lamivudin och zidovudin har visat att den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är 0,8, 1,3 respektive 1,6 l/kg. Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<36 % bindning till serumalbumin *in vitro*). Zidovudins plasmaproteinbindning är 34 % till 38 %. *In vitro*-studier avseende bindning till plasmaproteiner pekar på att abakavir endast har en låg till måttlig bindningsgrad (ca 49 %) vid terapeutiska koncentrationer. Detta talar för en låg risk för läkemedelsinteraktioner genom påverkan på plasmaproteinbindning.

Interaktioner på grund av bortträngning från bindningsställen förväntas inte inträffa med Trizivir.

Data visar att abakavir, lamivudin och zidovudin passerar över till centrala nervsystemet (CNS) och når cerebrospinalvätskan.

Genomsnittlig kvot likvor/serum av koncentrationerna lamivudin respektive zidovudin 2-4 timmar efter peroral administrering, var cirka 0,12 respektive 0,5. Den verkliga omfattningen av passagen till CNS för lamivudin är okänd liksom dess kliniska betydelse.

Studier har visat penetration av abakavir till cerebrospinalvätskan med AUC-ratio likvor/plasma på 30 till 44 %. När abakavir gavs i dosen 600 mg två gånger dagligen observerades maximala koncentrationer i likvor som är 9 gånger högre än abakavirs IC_{50} på 0,08 mikrog/ml eller 0,26 mikroM.

Biotransformering

Lamivudin utsöndras i mindre grad via metabolism utan utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska läkemedelsinteraktioner med lamivudin är låg beroende på begränsad levermetabolism (5-10 %) och låg bindningsgrad till plasmaproteiner.

Huvudmetabolit av zidovudin i både plasma och urin är en 5'-glukuronid av zidovudin. Ungefär 50-80 % av tillförd dos utsöndras i form av denna metabolit via njurarna.

3'-amino-3'-deoxytymidin (AMT) har identifierats som en zidovudinmetabolit efter intravenös tillförel.

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Cirka 2 % av den administrerade dosen utsöndras renalt i oförändrad form. Huvudsakliga metabolismvägar hos människa är via alkoholdehydrogenas och via glukuronidering varvid 5'-karboxylsyra och 5'-glukuronid bildas. Dessa metaboliter utgör omkring 66 % av i urinen utsöndrad dos.

Elimination

Den observerade halveringstiden för lamivudin i eliminationsfasen är 5 till 7 timmar. Totalclearance för lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/timme/kg. Utsöndringen sker huvudsakligen via det organiska katjontransportsystemet (organic cationic transport system) i njurarna (>70 %). Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrade njurfunktion. Dosreduktion är nödvändig för patienter med kreatinin-clearance ≤ 50 ml/min (se avsnitt 4.2).

Studier med zidovudin givet intravenöst visade att plasmahalveringstiden i genomsnitt var 1,1 timmar och totalclearance i genomsnitt 1,6 l/timme/kg. Renalt clearance av zidovudin uppskattades till 0,34 l/timme/kg vilket talar för glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion via njurarna. Zidovudin-koncentrationerna är förhöjda hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Den genomsnittliga halveringstiden för abakavir är ca 1,5 timmar. Det sker ingen signifikant ackumulering av abakavir efter upprepade orala doser av 300 mg två gånger dagligen. Eliminationen av abakavir sker via levermetabolism med efterföljande utsöndring av metaboliter i första hand i urinen där

omkring 83 % av administrerad dos återfinns som metaboliter och oförändrat läkemedel medan resten av dosen abakavir elimineras via feces.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data finns endast för abakavir, lamivudin och zidovudin var för sig. Begränsade data från patienter med levercirros tyder på att ackumulering av zidovudin kan ske som följd av en minskad glukuronidering hos patienter med nedsatt leverfunktion. Data från patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion visar att lamivudins farmakokinetik inte signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion.

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Abakavirs farmakokinetik har studerats hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 5-6) vilka erhöll 600 mg abakavir som en singeldos, median (intervall) AUC-värdet var 24,1 (10,4 till 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Resultaten visade att abakavirs genomsnittliga AUC (90 % CI) ökar 1,89 gånger (1,32; 2,70) och att halveringstiden för abakavir ökar i genomsnitt 1,58 gånger (1,22; 2,04). På grund av väsentligt varierande abakavirexponeringar var det inte möjligt att fastställa någon definitiv rekommendation för hur stor dosreduktion som behövs hos patienter med mild nedsättning av leverfunktionen. Baserat på data som erhållits för abakavir och zidovudin rekommenderas inte Trizivir till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den observerade halveringstiden för lamivudin i eliminationsfasen är 5 till 7 timmar. Totalclearance för lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/timme/kg. Utsöndringen sker huvudsakligen via det organiska katjontransportsystemet i njurarna (>70 %). Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas vid försämrad njurfunktion.

Studier med intravenöst givet zidovudin visade att plasmahalveringstiden i genomsnitt var 1,1 timmar och totalclearance i genomsnitt 1,6 l/timme/kg. Renalt clearance av zidovudin uppskattades till 0,34 l/timme/kg vilket talar för glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion via njurarna. Zidovudin-koncentrationerna är förhöjda hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Cirka 2 % av given dos abakavir utsöndras oförändrad i urinen. Abakavirs farmakokinetik hos patienter med gravt nedsatt njursjukdom är likartad den hos patienter med normal njurfunktion och därför behövs inte någon dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Eftersom dosen av lamivudin och zidovudin kan behöva justeras, bör abakavir, lamivudin och zidovudin ges som separata preparat till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min). Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion är Trizivir kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Äldre

Inga farmakokinetikdata finns från patienter som är över 65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga data tillgängliga avseende behandling med kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin på djur. De kliniskt relevanta toxikologiska effekterna av dessa tre medicinska produkter är anemi, neutropeni och leukopeni.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Varken abakavir, lamivudin eller zidovudin är mutagent i bakterietester, men i enlighet med andra nukleosidanaloger, hämmar de cellulär DNA-replikation i *in vitro*-tester på däggdjur, såsom muslymfomtestet.

Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav upp till 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än dem vid normal klinisk användning. Zidovudin visade klastogena effekter i ett mikrokärntest efter upprepade orala doser till mus och råttor. En studie på perifera blodlymfocyter från aidspatienter som fått zidovudin visade ett förhöjt antal kromosombrott.

En pilotstudie visade att zidovudin inkorporeras i DNA från kärnan på leukocyter hos vuxna, inklusive gravida kvinnor, som tar zidovudin för behandling av hiv-1-infektion, eller för att förhindra virustransmission från mor till barn. Zidovudin inkorporerades också i DNA från leukocyter i blod från navelsträngen hos spädbarn till zidovudinbehandlade mödrar. En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalogs-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för ökad telomerförkortning, jämfört med

dem som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Abakavir kan ge upphov till kromosomala skador vilket visats både *in vitro* och *in vivo* vid mycket höga koncentrationer. Därför måste den potentiella risken för människa vägas mot den förväntade terapeutiska nyttan.

Den karcinogena potentialen för kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin har inte undersökts. I långtidsstudier av karcinogenicitet på råtta och mus visade lamivudin ingen karcinogen potential. I orala karcinogenicitetsstudier med zidovudin på mus och råtta observerades sent uppkomna vaginala epiteltumörer. En efterföljande studie av intravaginal karcinogenicitet bekräftade hypotesen att de vaginala tumörerna var resultatet av en lokal långtidsexponering av gnagarens vaginala epitelium för höga koncentrationer av ometaboliserat zidovudin i urin. Inga andra zidovudinrelaterade tumörer observerades hos något av könen för de aktuella djurslagen.

Ytterligare två studier av transplacental karcinogenicitet har genomförts på mus. I en studie, utförd av US National Cancer Institute, gavs zidovudin i maximalt tolererade doser till dräktiga möss från dag 12 till dag 18 av dräktigheten. Ett år postnatalt fann man hos avkomman, som exponerats för den högsta dosnivån (420 mg/kg kroppsvikt), en ökad incidens av tumörer i lunga, lever och i det kvinnliga reproduktionsorganet.

I en annan studie gavs möss zidovudin i doser på upp till 40 mg/kg under 24 månader med inledd prenatal exponering från dag 10 av dräktigheten. Behandlingsrelaterade fynd begränsades till sent

uppkommande vaginala epiteltumörer som sågs i likartad omfattning och från samma tidpunkt som i den tidigare redovisade standardmässigt utförda orala karcinogenicitetsstudien. Denna andra studie gav således inga bevis för att zidovudin har en transplacental karcinogen verkan.

Det kan fastslås att ökningen av tumörincidensen i den första studien av transplacental karcinogenicitet visar en hypotetisk risk som bör vägas gentemot de visade terapeutiska fördelarna med läkemedlet.

Karcinogenicitetsstudier med oralt administrerat abakavir till mus och råtta visade en ökning av incidensen maligna och icke-maligna tumörer. Maligna tumörer inträffade i preputialkörteln hos handjur och i klitoralkörteln hos hondjur av båda djurslagen och hos hanråttor i tyreoidea samt hos honråttor i levern, urinblåsan, lymfkörtlarna och i underhuden.

Majoriteten av dessa tumörer inträffade vid den högsta abakavirdosen på 330 mg/kg/dag hos mus och 600 mg/kg/dag hos råtta med undantag av tumörerna i preputialkörteln som uppkom hos möss vid dosen 110 mg/kg. Den systemiska exponeringen vid de högsta dosnivåer då ingen effekt konstaterats hos möss och råttor motsvarade 3 respektive 7 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad dosering.

Även om den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd, talar dessa data för att läkemedlets potentiella kliniska nytta överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

Toxicitet vid upprepade doser

I prekliniska toxikologiska studier visades abakavir öka levervikterna hos råtta och apa. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Från kliniska studier finns inga fynd som visar att abakavir är levertoxiskt. Dessutom har autoinduktion av abakavirs metabolism eller induktion av andra läkemedels metabolism i levern inte observerats hos människa.

Mild myokardiell degeneration i hjärtat hos mus och råtta observerades efter administrering av abakavir under två år. De systemiska exponeringarna motsvarade 7 till 24 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte kunnat avgöras.

Reproduktionstoxikologiska studier

Lamivudin var inte teratogent i djurstudier men det fanns tecken på en ökning av antalet fall av tidig embryodöd hos kanin vid relativt låga systemiska exponeringar, jämförbara med dem man erhåller vid normalt kliniskt bruk. En sådan effekt observerades inte hos råtta, inte ens vid mycket höga systemiska exponeringar.

Zidovudin visade liknande effekter hos båda djurslagen men endast vid mycket hög systemisk exponering. Doser av zidovudin, som var toxiska för moderdjuren, administrerade till råtta under organogenesen, gav en ökad incidens missbildningar. Inga tecken på fosterabnormalitet noterades dock vid lägre doser.

Abakavir visade embryo- och fostertoxicitet på råtta men inte på kanin. Dessa fynd inkluderade minskad kroppsvikt hos fostret, ödem hos fostret, ett ökat antal skelettförändringar/missbildningar

samt ett ökat antal tidiga intrauterina dödsfall och dödfödda foster. På grund av denna embryo-fetala toxicitet kan inga konklusioner dras avseende abakavirs teratogena potential.

En fertilitetsstudie på råtta visade att abakavir inte hade någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur. Lamivudin och zidovudin har inte heller några effekter på fertilitet. Zidovudin har hos män inte visats påverka antalet spermier, spermiernas morfologi och motilitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat.

Tablettfilmdragering: Opadry Green 03B11434 innehållande: hypromellos, titandioxid, polyetylenglykol, indigokarmin, järnoxid (gul).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trizivir tabletter tillhandahålls i ogenomskinliga, vita PCTFE/ PVC-Al blisterkartor eller i barnsäkert förslutna folie PVC/PCTFE/PVC-Al/papper blisterkartor som innehåller 60 tabletter, eller i barnsäkert förslutna plastburkar av HDPE innehållande 60 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/156/002 - ogenomskinliga, vita PCTFE/PVC-Al blisterkartor (60 tabletter)
EU/1/00/156/003 - Plastburk (60 tabletter)
EU/1/00/156/004 - barnsäkert förslutna folie PVC/PCTFE/PVC-Al/papper blisterkartor (60 tabletter)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2 januari 2001
Förnyat godkännande: 2 januari 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-10-24

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> .