

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Abacavir (als Sulfat), 150 mg Lamivudin und 300 mg Zidovudin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 300 mg/150 mg/300 mg-Filmtablette enthält 2,7 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Blaugrüne, kapselförmige Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung „GX LL1“ versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen.

Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1).

Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion).

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

Dosierung

Die Therapie sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt,

verschrieben werden.

Die empfohlene Dosierung für Trizivir bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) beträgt eine Tablette zweimal täglich.

Trizivir kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn der Abbruch der Behandlung mit einem der arzneilich wirksamen Bestandteile von Trizivir angezeigt ist oder wenn eine Dosisreduktion erforderlich ist, stehen Monopräparate mit Abacavir, Lamivudin und Zidovudin zur Verfügung.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Während eine Dosisanpassung von Abacavir bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht notwendig ist, sind die Lamivudin- und Zidovudinspiegel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Da bei diesen Patienten eine Dosisanpassung notwendig sein kann, wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) die Anwendung von Abacavir-, Lamivudin- und Zidovudin-haltigen Monopräparaten empfohlen. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Arzneimittel zurückgreifen. Trizivir sollte nicht im Endstadium einer Nierenerkrankung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trizivir bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosisanpassung bei Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen

Wenn der Hämoglobinspiegel auf unter 9 g/dl bzw. 5,59 mmol/l oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten auf unter $1,0 \times 10^9/l$ fällt, kann eine Anpassung der Zidovudin-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Da eine derartige Dosisanpassung mit Trizivir nicht möglich ist, sind in diesen Fällen Abacavir-, Lamivudin- und Zidovudin-haltige Monopräparate anzuwenden. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Arzneimittel zurückgreifen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Aufgrund des arzneilich wirksamen Bestandteils Zidovudin ist Trizivir bei Patienten mit einer abnorm niedrigen Anzahl neutrophiler Granulozyten ($< 0,75 \times 10^9/l$) oder mit abnorm niedrigen Hämoglobinspiegeln ($< 7,5$ g/dl oder 4,65 mmol/l) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die für Abacavir, Lamivudin und Zidovudin relevant sind, aufgeführt. Es gibt keine zusätzlichen, für das Kombinationspräparat Trizivir relevanten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

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 Trizivir 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, Ziagen, Triumeq) eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.
- **Trizivir muss sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Trizivir-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen.
- Wurde die Behandlung mit Trizivir wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen **Trizivir oder andere Abacavir-haltige Arzneimittel** (z. B. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **nie wieder eingenommen werden**.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.
- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Trizivir-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir

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

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler

Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.**

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

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

Laktatazidose:

Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Zidovudin berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

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

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

Die Behandlung mit Zidovudin soll bei Auftreten symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigender Transaminasespiegel beendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Zidovudin bei jedem Patienten (insbesondere bei adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen und Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol). Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon-alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe dar.

Patienten mit einem erhöhten Risiko sollen engmaschig überwacht werden.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotid-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaße beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotid-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Lipoatrophie

Die Behandlung mit Zidovudin wird mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Verbindung gebracht, wobei ein Zusammenhang mit mitochondrialer Toxizität gesehen wird. Die Inzidenz und der Schweregrad der Lipoatrophie hängen mit der kumulativen Exposition zusammen. Dieser Verlust an Fettgewebe, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß zeigt, ist beim Wechsel zu einem Zidovudin-freien Regime möglicherweise nicht reversibel. Während der Therapie mit Zidovudin oder Zidovudin-haltigen Arzneimitteln (Combivir und Trizivir) sollten Patienten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie untersucht werden. Die Behandlung sollte auf ein anderes Regime umgestellt werden, wenn der Verdacht auf Entwicklung einer Lipoatrophie besteht.

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.

Hämatologische Nebenwirkungen

Bei Patienten, die Zidovudin erhalten, ist mit dem Auftreten von Anämie, Neutropenie und Leukopenie (normalerweise auf die Neutropenie folgend) zu rechnen. Diese treten vermehrt bei hohen Zidovudin-Dosen (1200 bis 1500 mg/Tag) auf und bei Patienten, deren Knochenmarksreserve vor Behandlungsbeginn vermindert ist, vor allem bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung. Die hämatologischen Parameter sollen daher bei Patienten, die Trizivir erhalten, sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3). Diese hämatologischen Nebenwirkungen treten gewöhnlich nicht eher als 4 bis 6 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Es wird für Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer HIV-Erkrankung generell empfohlen, innerhalb der ersten drei Monate der Therapie mindestens alle 2 Wochen und anschließend mindestens einmal monatlich eine Blutuntersuchung durchzuführen.

Bei Patienten im Anfangsstadium der HIV-Erkrankung sind hämatologische Nebenwirkungen selten. Abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten können die Blutuntersuchungen in größeren Zeitabständen, z. B. alle 1 bis 3 Monate durchgeführt werden. Zusätzlich kann beim Auftreten schwerer Anämien oder einer Verringerung der Knochenmarksreserve während der Behandlung mit Trizivir oder bei Patienten, die vor der Behandlung eine Beeinträchtigung des Knochenmarks aufwiesen, z. B. Hämoglobin < 9 g/dl (5,59 mmol/l) oder Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$, eine Dosisanpassung für Zidovudin erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Da eine derartige Dosisanpassung mit Trizivir nicht möglich ist, sind Abacavir-, Lamivudin- und Zidovudin-haltige Monopräparate anzuwenden. Der Arzt sollte auf die jeweiligen Fachinformationen für diese Arzneimittel zurückgreifen.

Pankreatitis

Selten traten Fälle von Pankreatitis bei Patienten unter Abacavir-, Lamivudin- und Zidovudinbehandlung auf. Es ist jedoch nicht geklärt, ob diese Fälle im Zusammenhang mit der Einnahme dieser Arzneimittel standen oder ob sie eine Manifestation der HIV-Grunderkrankung waren. Die Behandlung mit Trizivir ist sofort abzubrechen, wenn klinische Anzeichen oder Symptome oder auch Abweichungen der Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.

Lebererkrankungen

Falls Lamivudin gleichzeitig für die Behandlung einer HIV- und Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion angewendet wird, stehen zusätzliche Informationen zur Anwendung von Lamivudin in der

Behandlung von HBV in der Fachinformation zu Zeffix zur Verfügung.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Trizivir wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen nicht belegt. Trizivir wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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 Therapie von Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Wenn Trizivir bei Patienten mit zusätzlicher Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann (siehe Fachinformation zu Zeffix).

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 Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin mit Zidovudin wird wegen des erhöhten Risikos einer Anämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Da nur unzureichende Daten vorliegen, wird die Anwendung von Trizivir bei Kindern oder Jugendlichen nicht empfohlen. In dieser Patientengruppe sind Überempfindlichkeitsreaktionen besonders schwer zu identifizieren.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) 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 ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-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 z. B. 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 antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

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

Myokardinfarkt

Beobachtungsstudien haben eine Assoziation zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Zahl der Myokardinfarkte in klinischen Studien ist begrenzt, ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass eine kausale Beziehung zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Trizivir verschrieben wird, sollte versucht werden, alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zu minimieren.

Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Trizivir erhalten, kann die Lamivudin-Exposition (AUC) 1,6- bis 3,3-fach höher sein als bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. Es gibt keine Sicherheitsdaten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Trizivir mit den einzelnen Komponenten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die eine angepasste Lamivudin-Dosis erhielten, verglichen wird. In den ursprünglichen Lamivudin-Zulassungsstudien wurden in Kombination mit Zidovudin höhere Lamivudin-Expositionen mit höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten assoziiert (Neutropenie und Anämie), obwohl Studienabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Anämie bei < 1 % der Patienten auftraten. Andere Lamivudin-assoziierte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale und hepatische Beschwerden) können auftreten.

Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Trizivir erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziiierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Trizivir nicht erreicht werden kann, sollte Trizivir abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu erstellen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Bisher liegen unzureichende Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Trizivir bei gemeinsamer Anwendung mit nicht nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NNRTIs) oder Proteasehemmern (PIs) vor (siehe Abschnitt 5.1).

Trizivir sollte nicht mit irgendeinem anderen Lamivudin- oder Emtricitabin-enthaltenden Arzneimittel eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Zidovudin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Die in unten stehender Liste aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Arzneimittelklassen	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Didanosin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Didanosin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Didanosin/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Stavudin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die Kombination wird nicht empfohlen.
Stavudin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Stavudin/Zidovudin	Aus dem <i>In-vitro</i> -Antagonismus der Anti-HIV-Aktivität zwischen Stavudin und Zidovudin kann eine reduzierte Wirksamkeit beider Arzneimittel resultieren.	

ANTIINFEKTIVA		
Atovaquon/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt.
Atovaquon/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atovaquon/Zidovudin (750 mg zweimal täglich mit einer Mahlzeit/200 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 33 % Atovaquon AUC ↔	
Clarithromycin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Separate Einnahme von Trizivir und Clarithromycin im Abstand von mindestens 2 Stunden.
Clarithromycin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Clarithromycin/Zidovudin (500 mg zweimal täglich/100 mg alle 4 Stunden)	Zidovudin AUC ↓ 12 %	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Anpassung der Trizivir-Dosis notwendig, es sei denn der Patient hat eine eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol angebracht ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Einnahme hoher Dosen Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Behandlung der <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/Einzeldosis 300 mg)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Inhibition des Transporters für organische Kationen)	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).
Fluconazol/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Fluconazol/Zidovudin (400 mg einmal täglich/200 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 74 % (UGT-Inhibition)	

MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN		
Rifampicin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Rifampicin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Rifampicin/Zidovudin (600 mg einmal täglich/200 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↓ 48 % (UGT-Induktion)	
ANTIEPILEPTIKA		
Phenobarbital/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Phenobarbital/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Phenobarbital/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	
Phenytoin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass die Abacavir-Plasmakonzentration durch die UGT-Induktion leicht verringert wird.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können. Überwachung der Phenytoin-Konzentration erforderlich.
Phenytoin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Phenytoin/Zidovudin	Phenytoin AUC ↑↓	
Valproinsäure/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).
Valproinsäure/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Valproinsäure/Zidovudin (250 mg oder 500 mg dreimal täglich/100 mg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 80 % (UGT-Inhibition)	

ANTI-HISTAMINIKA (HISTAMIN H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Ranitidin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Ranitidin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Ranitidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	
Ranitidin/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Cimetidin/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Cimetidin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine klinisch bedeutende Wechselwirkung ist unwahrscheinlich. Cimetidin wird nur teilweise über das Transportsystem für organische Kationen der Niere ausgeschieden.	
Cimetidin/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ZYTOTOXISCHE ARZNEIMITTEL		
Cladribin/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. <i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Lamivudin mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

OPIOIDE		
Methadon/Abacavir (40 bis 90 mg einmal täglich über 14 Tage/Einzeldosis 600 mg, anschließend 600 mg zweimal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8). Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Methadon/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Methadon/Zidovudin (30 bis 90 mg einmal täglich/200 mg alle 4 Stunden)	Zidovudin AUC ↑ 43 % Methadon AUC ↔	
RETINOIDE		
Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselweges über die Alkoholdehydrogenase möglich.	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Dosisanpassung empfehlen zu können.
Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Retinoidverbindungen (z. B. Isotretinoin)/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
URIKOSURIKA		
Probenecid/Abacavir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da nur begrenzte Daten verfügbar sind, ist die klinische Bedeutung nicht bekannt. Überwachung auf Anzeichen einer Zidovudin-Toxizität erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).
Probenecid/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Probenecid/Zidovudin (500 mg viermal täglich/2mg/kg dreimal täglich)	Zidovudin AUC ↑ 106 % (UGT-Inhibition)	
VERSCHIEDENE		
Ethanol/Abacavir (Einzeldosis 0,7 g/kg/Einzeldosis 600 mg)	Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ (Inhibition der Alkoholdehydrogenase)	Keine Dosisanpassung notwendig.
Ethanol/Lamivudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Ethanol/Zidovudin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Trizivir zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ Abacavir hemmt <i>in vitro</i> 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-∞) von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten AUC _(0-∞) von Riociguat bei gesunden Patienten.	Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

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

Über die Exazerbation einer Ribavirin-induzierten Anämie wurde berichtet, wenn Zidovudin Teil eines HIV-Therapieschemas war. Der genaue Mechanismus dafür ist noch ungeklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Zidovudin wird wegen des erhöhten Anämierisikos nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Zidovudin bereits in einem antiretroviralen Kombinationsschema verwendet wird, sollte sein Austausch in Betracht gezogen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit bekannter Zidovudin-induzierter Anämie in der Vorgeschichte.

Das Risiko von Zidovudin-bedingten Nebenwirkungen kann durch die gleichzeitige Anwendung potentiell nephrotoxischer oder knochenmarkschädigender Arzneimittel erhöht sein, insbesondere wenn diese zur Akuttherapie angewendet werden. Dazu gehören u. a. systemisch verabreichtes Pentamidin, Dapson, Pyrimethamin, Cotrimoxazol, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin (siehe Abschnitt 4.8). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Trizivir und einem dieser Arzneimittel erforderlich ist, sollten die Nierenfunktion und die hämatologischen Parameter besonders sorgfältig überwacht und, falls nötig, die Dosen eines oder mehrerer Arzneimittel verringert werden.

Begrenzte Daten aus klinischen Studien geben keinen Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, wenn Zidovudin mit den folgenden Arzneimitteln in prophylaktischer Dosierung angewendet wird: Cotrimoxazol (siehe oben unter Wechselwirkungen mit Lamivudin die für Cotrimoxazol relevante Information), Pentamidin als Aerosol, Pyrimethamin oder Aciclovir.

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. Im Falle von Zidovudin hat es sich gezeigt, dass durch die Anwendung von Zidovudin bei Schwangeren und die nachfolgende Behandlung ihrer Neugeborenen die Rate der maternofetalen HIV-Übertragung gesenkt wird. Es liegen keine Daten für die Anwendung von Trizivir bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die die einzelnen Wirkstoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin in Kombination eingenommen haben, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin (mehr als 300 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im 1. Trimester). Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die Lamivudin oder Zidovudin eingenommen haben, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge jeweils nach Exposition im 1. Trimester, bei über 2.000 dieser Schwangerschaftsausgänge lag eine Exposition gegenüber beiden Wirkstoffen, Lamivudin und Zidovudin, vor). Weitergehende Erfahrungen (mehr als 600 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im 1. Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Abacavir hin. Auf Grundlage der erwähnten Daten ist ein Fehlbildungsrisiko beim Menschen unwahrscheinlich.

Die Wirkstoffe von Trizivir können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, Zidovudin wirkte in einer Tierstudie als ein transplazentales Karzinogen, und Abacavir wirkte in einem Tiermodell karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

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

Mitochondriale Funktionsstörung

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

Stillzeit

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

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

Bei HIV-infizierten Frauen war nach Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Zidovudin die mittlere Zidovudin-Konzentration in der Muttermilch und im Serum vergleichbar.

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben weder für Abacavir noch für Lamivudin noch für Zidovudin eine

Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es hat sich gezeigt, dass Zidovudin die Anzahl der Spermien, die Morphologie der Spermien und deren Beweglichkeit beim Mann nicht beeinflusst.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Trizivir sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen wurden bei der Therapie der HIV-Erkrankung mit Abacavir, Lamivudin und Zidovudin allein oder in Kombination berichtet. Da Trizivir Abacavir, Lamivudin und Zidovudin enthält, können die bei den Einzelkomponenten auftretenden Nebenwirkungen erwartet werden.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen, die mit den einzelnen arzneilich wirksamen Bestandteilen berichtet wurden

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Abacavir, Lamivudin und Zidovudin berichtet wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt. Sie sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Bei Auftreten eines dieser Symptome muss die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion sorgfältig abgeklärt und ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit den einzelnen arzneilich wirksamen Bestandteilen von Trizivir berichtet wurden

Abacavir	Lamivudin	Zidovudin
WICHTIG: Bezüglich Informationen zu Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktionen siehe die Informationen unter Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen – Überempfindlichkeit gegen Abacavir		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
	<i>Gelegentlich:</i> Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie <i>Sehr selten:</i> Erythroblastopenie	<i>Häufig:</i> Anämie, Neutropenie und Leukopenie <i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie und Panzytopenie mit Knochenmarkshypoplasie <i>Selten:</i> Erythroblastopenie <i>Sehr selten:</i> aplastische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
<i>Häufig:</i> Überempfindlichkeit		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		

<i>Häufig:</i> Anorexie <i>Sehr selten:</i> Laktatazidose	<i>Sehr selten:</i> Laktatazidose	<i>Selten:</i> Anorexie, Laktatazidose in Abwesenheit von Hypoxämie
Psychiatrische Erkrankungen		
		<i>Selten:</i> Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems		
<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit <i>Sehr selten:</i> periphere Neuropathie (Parästhesie)	<i>Sehr häufig:</i> Kopfschmerzen <i>Häufig:</i> Schwindel <i>Selten:</i> Schlaflosigkeit, Parästhesie, Schläfrigkeit, Konzentrationschwäche, Krämpfe
Herzerkrankungen		
		<i>Selten:</i> Kardiomyopathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	<i>Häufig:</i> Husten, nasale Symptome	<i>Gelegentlich:</i> Dyspnoe <i>Selten:</i> Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe <i>Selten:</i> Pankreatitis	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe <i>Selten:</i> Anstieg der Serumamylase, Pankreatitis	<i>Sehr häufig:</i> Übelkeit <i>Häufig:</i> Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhoe <i>Gelegentlich:</i> Flatulenz <i>Selten:</i> Pigmentierung der Mundschleimhaut, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		
	<i>Gelegentlich:</i> vorübergehender Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT) <i>Selten:</i> Hepatitis	<i>Häufig:</i> Erhöhte Werte von Leberenzymen und Bilirubin im Blut <i>Selten:</i> Lebererkrankungen wie schwere Hepatomegalie mit Steatose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
<i>Häufig:</i> Hautausschlag (ohne systemische Symptome) <i>Sehr selten:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	<i>Häufig:</i> Hautausschlag, Alopezie	<i>Gelegentlich:</i> Hautausschlag und Juckreiz <i>Selten:</i> Pigmentierung der Nägel und der Haut, Nesselsucht und Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	<i>Häufig:</i> Arthralgie, Muskelbeschwerden <i>Selten:</i> Rhabdomyolyse	<i>Häufig:</i> Myalgie <i>Gelegentlich:</i> Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
		<i>Selten:</i> häufiges Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
		<i>Selten:</i> Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
<i>Häufig:</i> Fieber, Lethargie, Müdigkeit	<i>Häufig:</i> Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber	<i>Häufig:</i> Unwohlsein <i>Gelegentlich:</i> Fieber, allgemeines Schmerzgefühl und Asthenie <i>Selten:</i> Schüttelfrost, Brustschmerzen und ein grippeähnliches Syndrom

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit gegen Abacavir

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

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

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

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

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

Hämatologische Nebenwirkungen in Verbindung mit Zidovudin

Anämie, Neutropenie und Leukopenie traten vermehrt bei hohen Dosierungen (1.200 bis 1.500 mg/Tag), sowie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung (besonders, wenn die Knochenmarkreserve vor Behandlungsbeginn vermindert war) und insbesondere bei CD4-Zellwerten von unter 100/mm³ auf. Eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Zur Behandlung der Anämie können Transfusionen erforderlich sein.

Neutropenien sind häufiger bei Patienten mit verminderter Neutrophilen-Konzentration, niedrigen Hämoglobinwerten sowie niedrigen Vitamin-B₁₂-Werten zu Beginn der Zidovudin-Therapie.

Laktatazidose

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

Lipoatrophie

Die Behandlung mit Zidovudin wurde mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Zusammenhang gebracht. Dieser zeigt sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß. Patienten, die Trizivir anwenden, sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Lipoatrophie befragt und untersucht werden. Wenn sich eine solche Entwicklung zeigt, sollte die Behandlung mit Trizivir nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 z. B. 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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Trizivir sind begrenzt. Nach einer akuten Überdosierung mit Abacavir, Zidovudin oder Lamivudin wurden keine anderen spezifischen Anzeichen oder Symptome außer denen festgestellt, die im Abschnitt Nebenwirkungen beschrieben sind.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten und, wenn erforderlich, die notwendige unterstützende Therapie zu verabreichen. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dies nicht gezielt untersucht wurde. Hämodialyse und Peritonealdialyse scheinen nur einen begrenzten Effekt auf die Elimination von Zidovudin zu haben, beschleunigen aber die Elimination des Glucuronidmetaboliten. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR04.

Wirkmechanismus

Abacavir, Lamivudin und Zidovudin sind nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer und hochwirksame, selektive Inhibitoren von HIV-1 und HIV-2. Alle drei Arzneistoffe werden sequentiell durch intrazelluläre Kinasen zum 5'-Triphosphat (TP) metabolisiert. Lamivudin-TP, Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir) und Zidovudin-TP stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der reversen Transkriptase (RT) des HIV dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch die Einfügung des Monophosphats in die virale DNA bedingt. Dabei kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir-, Lamivudin- und Zidovudin-Triphosphate zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen.

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

Resistenz *in vitro*

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet eine M184I-Mutation oder häufiger die Aminosäuresequenz-Änderung M184V nahe am aktiven Zentrum der viralen RT.

Abacavir-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der 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 ED₅₀ gegenüber dem Wildtyp-Virus.

Resistenz in vivo (nicht vorbehandelte Patienten)

Die M184V- oder M184I-Varianten treten bei HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf. In einer Zulassungsstudie zeigten die meisten Patienten mit virologischem Versagen auf ein Abacavir-haltiges Schema mit Combivir (fixe Kombination aus Lamivudin und Zidovudin) entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation (15 %) oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen (78 %). Die Gesamt-Selektionshäufigkeit für M184V- oder M184I-Mutationen war hoch (85 %), dagegen wurde die Selektion von L74V-, K65R- und Y115F-Mutationen nicht beobachtet (siehe Tabelle). Thymidin-Analoga-Mutationen (TAMs), die durch Zidovudin selektiert werden, wurden ebenfalls gefunden (8 %).

Therapie	Abacavir + Combivir
Patientenzahl	282
Zahl virologischer Versager	43
Zahl der Genotypen unter der Therapie	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs¹	3 (8 %)

¹ Zahl der Patienten mit ≥ 1 TAM.

TAM-Mutationen könnten selektiert werden, wenn Thymidinanaloga mit Abacavir assoziiert sind. In einer Meta-Analyse von sechs klinischen Studien wurden TAMs nicht durch Kombinationen, die Abacavir ohne Zidovudin enthielten, selektiert (0/127), wohl aber durch Kombinationen, die Abacavir und das Thymidinanalogon Zidovudin (ZDV) enthielten (22/86, 26 %). Zusätzlich war die Selektion von L74V und K65R bei gemeinsamer Gabe mit Zidovudin verringert (K65R: ohne ZDV: 13/127, 10 %; mit ZDV: 1/86, 1 %; L74V: ohne ZDV: 51/127, 40 %; mit ZDV: 2/86, 2 %).

Resistenz in vivo (vorbehandelte Patienten)

Die M184V- oder M184I-Varianten treten bei HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf und verleihen einen hohen Grad an Resistenz gegen Lamivudin. *In-vitro*-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Tatsächlich sind die verfügbaren klinischen Daten sehr begrenzt und verhindern eine zuverlässige Schlussfolgerung. In jedem Fall sollte die Einleitung einer Therapie mit NRTIs, deren Wirkung nicht durch eine Resistenz eingeschränkt ist, immer einer Weiterführung der Lamivudin-Therapie vorgezogen werden. Daher sollte die Weiterbehandlung mit Lamivudin trotz Auftretens einer M184V-Mutation nur in Fällen, in denen keine anderen wirksamen NRTIs zur Verfügung stehen, in Betracht gezogen werden. In ähnlicher Weise führt die Anwesenheit von TAMs zur Resistenz gegen ZDV.

Eine klinisch signifikante Reduktion der Empfindlichkeit auf Abacavir wurde an klinischen Isolaten von Patienten mit unkontrollierter Virusreplikation, die mit anderen Nukleosidinhibitoren vorbehandelt und gegen diese resistent waren, gezeigt. In einer Meta-Analyse von fünf klinischen Studien mit 166 Patienten, in denen Abacavir zur Intensivierung der Therapie hinzugefügt wurde, hatten 123 (74 %) eine M184V/I-, 50 (30 %) eine T215Y/F-, 45 (27 %) eine M41L-, 30 (18 %) eine K70R- und 25 (15 %) eine D67N-Mutation. K65R-Mutationen traten nicht auf, L74V- und Y115F-Mutationen nur gelegentlich (≤ 3 %). Ein logistisches Regressionsmodell für den prädiktiven Wert des

Genotyps (adjustierter Ausgangswert für die Plasma-HIV-1 RNA [vRNA], CD4+-Zellzahl, Zahl und Dauer vorangegangener antiretroviraler Therapien) zeigte, dass die Anwesenheit von 3 oder mehr mit NRTI-Resistenz assoziierter Mutationen mit einem verringerten Ansprechen in Woche 4 ($p = 0,015$) oder 4 oder mehr Mutationen im Median in Woche 24 ($p \leq 0,012$) 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 %
Eine beliebige NRTI-Mutation	82	-0,72	65 %
Zwei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	22	-0,82	32 %
Drei beliebige NRTI-assozierte Mutationen	19	-0,30	5 %
Vier oder mehr NRTI-assozierte Mutationen	28	-0,07	11 %

Phänotypische Resistenz und Kreuzresistenz

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten, klinischen Studie wurde die Kombination aus Abacavir, Lamivudin und Zidovudin mit der Kombination aus Indinavir, Lamivudin und Zidovudin bei nicht vorbehandelten Patienten 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 Therapieregimes 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 % unter der Abacavir bzw. Indinavir-Kombination) beobachtet wurde, favorisierten die Ergebnisse die Kombination mit Indinavir 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).

ACTG5095 war eine randomisierte (1:1:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 1147 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 Nucleosiden 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 %

Bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die mit der Kombination Abacavir, Lamivudin, Zidovudin und Efavirenz im Rahmen einer kleinen, noch laufenden, offenen Pilotstudie behandelt wurden, betrug der Anteil der Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast (< 400 Kopien/ml) ca. 90 %, davon wiesen 80 % nach 24 Wochen Behandlung weniger als 50 Kopien/ml auf.

Zurzeit liegen keine Daten zur Anwendung von Trizivir bei stark vorbehandelten Patienten, Patienten mit einem Therapieversagen oder Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (CD4-Zellen < 50 Zellen/mm³) vor.

Bei stark vorbehandelten Patienten wird der Grad des Nutzens dieser Nucleosidkombination von der Art und Dauer der vorherigen Therapie abhängen, die möglicherweise HIV-1-Varianten mit einer Kreuzresistenz gegenüber Abacavir, Lamivudin oder Zidovudin selektiert hat.

Bis heute liegen unzureichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Trizivir bei gemeinsamer Verabreichung mit nicht nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern oder Proteasehemmern vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Abacavir, Lamivudin und Zidovudin werden nach oraler Verabreichung schnell und gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Abacavir, Lamivudin und Zidovudin liegt bei Erwachsenen um 83 %, 80 bis 85 % bzw. 60 bis 70 %.

In einer pharmakokinetischen Studie bei HIV-1-infizierten Patienten waren die pharmakokinetischen Parameter von Abacavir, Lamivudin und Zidovudin im Steady State bei Gabe von Trizivir allein ähnlich der bei Gabe der Kombinationstablette mit Lamivudin/Zidovudin zusammen mit Abacavir. Ähnlich waren auch die Werte, die in einer Bioäquivalenzstudie mit Trizivir bei gesunden Probanden

erhalten wurden.

In einer Bioäquivalenzstudie wurde Trizivir mit der Gabe von Abacavir 300 mg, Lamivudin 150 mg und Zidovudin 300 mg bei gemeinsamer Verabreichung verglichen. Ebenfalls untersucht wurde der Einfluss von Nahrung auf die Rate und das Ausmaß der Resorption. Es wurde gezeigt, dass Trizivir im Hinblick auf die $AUC_{0-\infty}$ und die C_{max} bioäquivalent mit den Monopräparaten Abacavir 300 mg, Lamivudin 150 mg und Zidovudin 300 mg bei gemeinsamer Gabe war. Nahrungsmittel führten zu einer Herabsetzung der Resorptionsrate von Trizivir (leichte Abnahme von C_{max} (im Mittel 18 bis 32 %)) und einem Anstieg von t_{max} (um ca. 1 Stunde), aber nicht zu einer Veränderung des Ausmaßes der Resorption ($AUC_{0-\infty}$). Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen, und es werden keine Nahrungsmiteleinschränkungen für die Verabreichung von Trizivir empfohlen.

In therapeutischer Dosis (eine Filmpille Trizivir zweimal täglich) bei Patienten betragen die mittleren C_{max} -Werte (Variationskoeffizient) für Abacavir, Lamivudin und Zidovudin im Steady-State 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) und 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %). Die entsprechenden C_{min} -Werte konnten für Abacavir nicht ermittelt werden, für Lamivudin betragen sie 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) und für Zidovudin 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %). Die mittleren AUC-Werte (Variationskoeffizient), über das Dosierungsintervall von 12 Stunden gemessen, betragen für Abacavir, Lamivudin und Zidovudin 6,39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %), 5,73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %) und 1,50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (47 %).

Ein mäßiger Anstieg der C_{max} (28 %) wurde für Zidovudin beobachtet, wenn Zidovudin zusammen mit Lamivudin verabreicht wurde, obgleich die Gesamtexposition (AUC) nicht signifikant verändert wurde. Zidovudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lamivudin. Ein Einfluss von Abacavir auf Zidovudin (Reduktion der C_{max} um 20 %) und auf Lamivudin (Reduktion der C_{max} um 35 %) wurde beobachtet.

Verteilung

Aus Studien, in denen Abacavir, Lamivudin bzw. Zidovudin intravenös verabreicht wurde, ist bekannt, dass das mittlere Verteilungsvolumen 0,8, 1,3 bzw. 1,6 l/kg beträgt. Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine begrenzte Bindung an das Haupt-Plasmaprotein Albumin (< 36 % an Serumalbumin in *In-vitro*-Studien). Die Plasmaproteinbindung von Zidovudin beträgt 34 bis 38 %. *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.

Wechselwirkungen durch eine Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung werden für Trizivir nicht erwartet.

Die Daten zeigen, dass Abacavir, Lamivudin und Zidovudin in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar sind. Das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin- bzw. Zidovudin-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit zum Serum betrug 2 - 4 Stunden nach der oralen Verabreichung ca. 0,12 bzw. 0,5. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Studien mit Abacavir zeigen, dass das Verhältnis Cerebrospinalflüssigkeit zur Plasma-AUC zwischen 30 und 44 % liegt. Die erreichten Werte der Höchstkonzentrationen lagen 9fach höher als die IC_{50} von Abacavir von 0,08 $\mu\text{g/ml}$ oder 0,26 μM , wenn Abacavir in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich verabreicht wird.

Biotransformation

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird vor allem in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen

Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) und der niedrigen Plasmaproteinbindung gering.

Der Hauptmetabolit von Zidovudin sowohl im Plasma als auch im Urin ist das 5'-Glucuronid. 50 - 80 % der verabreichten Dosis werden als Glucuronid mit dem Urin ausgeschieden. 3'-Amino-3'-Desoxythymidin (AMT) wurde als weiterer Metabolit von Zidovudin nach intravenöser Verabreichung identifiziert.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, wobei ca. 2 % der verabreichten Dosis in unveränderter Form renal ausgeschieden werden. Primär erfolgt die Metabolisierung beim Menschen über die Alkoholdehydrogenase und durch Glucuronidierung. Das führt zur Bildung der 5'-Carboxysäure und des 5'-Glucuronids. Diese stellen ca. 66 % einer Dosis dar und werden im Urin gefunden.

Elimination

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 18 bis 19 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (> 70 %). Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigten, dass die Elimination von Lamivudin durch die Nierenfunktionsstörung beeinflusst wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

In Studien wurden nach intravenöser Gabe von Zidovudin eine mittlere terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 1,1 Stunden und eine mittlere totale Clearance von 1,6 l/h/kg gemessen. Die renale Clearance von Zidovudin wird auf 0,34 l/h/kg geschätzt, was auf glomeruläre Filtration und aktive renale Ausscheidung über die Nieren hindeutet. Die Zidovudin-Spiegel sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung erhöht.

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten wurden für Abacavir, Lamivudin und Zidovudin separat erhoben. Begrenzte Daten von Patienten mit Leberzirrhose lassen vermuten, dass Zidovudin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aufgrund der herabgesetzten Glucuronidierung akkumuliert. Daten, die man von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung erhalten hat, zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten; der mediane AUC-Wert (Bereich) lag bei 24,1 (10,4 bis 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Die Ergebnisse zeigten im Mittel (90 % KI) einen 1,89fachen [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. Aufgrund der Daten, die mit Abacavir erhoben wurden, wird Trizivir bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 5 bis 7 Stunden. Die mittlere

systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/h/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (> 70 %). Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Ausscheidung von Lamivudin durch eine Nierenfunktionsstörung beeinflusst wird.

Nach intravenöser Gabe von Zidovudin wurde eine mittlere terminale Plasma-Halbwertszeit von ca. 1,1 Stunden gemessen. Die mittlere systemische Clearance betrug 1,6 l/h/kg, die renale Clearance von Zidovudin wird auf 0,34 l/h/kg geschätzt, was auf glomeruläre Filtration und aktive renale Ausscheidung über die Nieren hindeutet. Die Zidovudin-Spiegel sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung erhöht.

Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, ca. 2 % werden unverändert über 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.

Da eine Dosisanpassung von Lamivudin und Zidovudin notwendig sein kann, wird empfohlen, dass bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) die Monopräparate von Abacavir, Lamivudin und Zidovudin angewendet werden. Die Anwendung von Trizivir bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Daten zur Anwendung einer Kombination aus Abacavir, Lamivudin und Zidovudin bei Tieren vor. Klinisch relevante toxische Wirkungen der drei Arzneistoffe sind Anämie, Neutropenie und Leukopenie.

Mutagenität und Karzinogenität

Weder Abacavir, Lamivudin noch Zidovudin wirken in Bakterientests mutagen. Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test.

Lamivudin zeigte in *In-vivo*-Studien in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 - 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, keine genotoxische Aktivität. Zidovudin zeigte nach mehrfacher oraler Verabreichung im Mikrokerntest an Mäusen und Ratten klastogene Wirkungen. Bei einer Untersuchung von Lymphozyten aus peripherem Blut von AIDS-Patienten, die Zidovudin erhielten, wurde eine erhöhte Anzahl von Chromosomenbrüchen beobachtet.

Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Zidovudin in die nukleäre Leukozyten-DNA von Erwachsenen einschließlich Schwangeren inkorporiert wird, die Zidovudin zur Behandlung der HIV-1-Infektion oder zur Vorbeugung einer Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind einnehmen. Zidovudin wurde ebenso in die DNA von Leukozyten aus Nabelschnurblut von Säuglingen mit Zidovudin behandelter Mütter inkorporiert. In einer Studie zur transplazentalen Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die *in utero* der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten auftraten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Abacavir weist *in vitro* und *in vivo* in hohen Konzentrationen ein schwaches Potential auf, Chromosomenschäden zu verursachen. Daher muss ein mögliches Risiko für den Menschen gegen den zu erwartenden Nutzen der Behandlung abgewogen werden.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Abacavir, Lamivudin und Zidovudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential. In Studien zur Karzinogenität mit Zidovudin nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten wurden spät auftretende vaginale Epitheltumore beobachtet. In einer später durchgeführten Studie zur intravaginalen Karzinogenität wurde die Hypothese bestätigt, dass die Vaginaltumore das Ergebnis der lang andauernden lokalen Einwirkung des hochkonzentrierten, unmetabolisierten Zidovudins im Urin auf das vaginale Epithel der Vagina ist. Es wurden keine anderen geschlechts- oder spezieabhängigen Tumore, die auf Zidovudin zurückgeführt werden können, beobachtet.

Zusätzlich wurden zwei transplazentale Karzinogenitätsstudien an Mäusen durchgeführt. In einer Studie, die vom National Cancer Institute der USA durchgeführt wurde, wurde Zidovudin in maximal tolerierten Dosen an trächtige Mäuse vom 12. bis 18. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Ein Jahr nach der Geburt wurde bei der Nachkommenschaft, die der höchsten Dosierung (420 mg/kg Körpergewicht) ausgesetzt war, ein Anstieg der Tumorraten in der Lunge, der Leber und im weiblichen Genitaltrakt festgestellt.

In einer zweiten Studie wurde Zidovudin 24 Monate lang in Dosen bis zu 40 mg/kg an Mäuse verabreicht, wobei die Verabreichung am 10. Schwangerschaftstag begann. Die durch die Behandlung bedingten Befunde waren auf spät auftretende vaginale Epitheltumore begrenzt. Diese wurden in einer ähnlichen Rate und zu einem ähnlichen Zeitpunkt beobachtet, wie in der oralen Standardstudie zur Karzinogenität. Die zweite Studie lieferte daher keinen Beweis, dass Zidovudin als ein transplazentales Karzinogen wirkt.

Daraus wird geschlossen, dass die transplazentalen Karzinogenitätsdaten aus der ersten Studie ein hypothetisches Risiko darstellen, das gegen den erwiesenen therapeutischen Nutzen abgewogen werden sollte.

Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.

Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung.

Obgleich die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.

Toxizität nach wiederholter Gabe

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

An den Herzen von Mäusen und Ratten wurde nach 2-jähriger Verabreichung von Abacavir eine schwache myokardiale Degeneration beobachtet. Die systemischen Expositionen entsprachen einer 7- bis 24fachen beim Menschen zu erwartenden Exposition. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist letztendlich noch nicht klar.

Reproduktionstoxizität

In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

Zidovudin zeigte bei beiden Tierspezies eine ähnliche Wirkung, aber nur bei sehr hoher systemischer Exposition. Maternal-toxische Dosen von Zidovudin führten bei Ratten während der Organogenese zu einer erhöhten Rate von Missbildungen bei den Feten. Bei niedrigeren Dosen wurden hingegen keine Hinweise auf fetale Missbildungen beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Abacavir auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten aber nicht bei Kaninchen toxisch wirkt. Die Befunde umfassten ein herabgesetztes Körpergewicht der Feten, Ödeme bei den Feten, eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Todgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Rückschlüsse in Hinblick auf das teratogene Potential von Abacavir gezogen werden.

Eine Fertilitätsstudie bei Ratten hat gezeigt, dass Abacavir keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat. Ebenso hatten weder Lamivudin noch Zidovudin eine Wirkung auf die Fertilität. Es hat sich gezeigt, dass Zidovudin die Anzahl der Spermien, die Morphologie der Spermien und deren Beweglichkeit beim Mann nicht beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose,
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A),
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Opadry Green 03B11434 enthält: Hypromellose, Titandioxid, Macrogol, Indigocarmin-Aluminiumsalz, Eisenoxidhydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Trizivir Filmtabletten sind in opak-weißen PCTFE/PVC-Aluminium-Blisterpackungen oder kindergesicherten PVC/PCTFE/PVC-Aluminium/Papier-Blisterpackungen mit 60 Filmtabletten oder in kindergesicherten HDPE-Flaschen mit 60 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/156/002 – opak-weiße PCTFE/PVC-Aluminium-Blisterpackung (60 Tabletten)
EU/1/00/156/003 – Flasche (60 Tabletten)
EU/1/00/156/004 – kindergesicherte PVC/PCTFE/PVC-Aluminium/Papier-Blisterpackung
(60 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Dezember 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

06/2022

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