

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİZİVİR™ film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette;

Abakavir.....300 mg

Lamivudin150 mg

Zidovudin300 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Tabletler mavi-yeşil renklidir ve bir yüzünde GX LL1 baskısı vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TRİZİVİR üç nükleozid analogunun (abakavir, lamivudin ve zidovudin) kombinasyonudur. TRİZİVİR İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte yetişkinlerin ve 12 yaş üzeri adolesanların antiretroviral tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri adolesanlar için önerilen TRİZİVİR dozu günde 2 kez 1 tablettir. TRİZİVİR ağırlığı 40 kg'dan az olan yetişkinlere ve adolesanlara verilmemelidir, çünkü bu preparat sabit dozladır bu nedenle dozu azaltılamaz.

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından yürütülmelidir. Yapılan tedavinin TRİZİVİR'in etkin maddelerinden biri nedeniyle kesilmesi veya doz azaltılması gerekli olduğunda abakavirin (ZIAGEN™), lamivudinin (EPIVIR™) ve zidovudinin (RETROVIR™) ayrı preparatları mevcuttur.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. TRİZİVİR yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda lamivudin veya zidovudin dozunun azaltılması gerekli olabilir. Bu nedenle böbrek fonksiyonu azalmış (kreatinin klerensi 50 ml/dakika'dan az) olan hastalara abakavir, lamivudin ve zidovudinin ayrı preparatlarının verilmesi önerilmektedir (*bkz.* Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda TRİZİVİR'in kullanımı kontrendikedir (*bkz.* Kontrendikasyonlar, Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda kullanımıyla ilgili veri bulunmadığından bu yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için farmakokinetik veri yoktur. Yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının azalması ve hematolojik parametrelerdeki değişiklikler nedeniyle, bu yaş grubunda özellikle dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir.

Diğer

Hematolojik advers etkilerin bulunduğu hastalarda doz ayarlamaları

Hemoglobin seviyesi 9 g/dl veya 5.59 mmol/l'nin altına düşerse veya nötrofil sayısı $1.0 \times 10^9/l$ 'nin altına inerse zidovudinin dozunun ayarlanması gerekli olabilir (*bkz.*

Kontrendikasyonlar; Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle bu hastalarda ayrı abakavir, lamivudin ve zidovudin preparatları kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- TRİZİVİR'in bileşenlerinden (abakavir, lamivudin ya da zidovudin) herhangi birine veya TRİZİVİR tabletlerin içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılması kontrendikedir.
- TRİZİVİR karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.
- Etkin madde zidovudin nedeniyle, nötrofil sayıları ($< 0.75 \times 10^9/l$) ya da hemoglobin seviyeleri anormal derecede düşük (< 7.5 g/dl veya 4.65 mmol/l) olan hastalarda TRİZİVİR kontrendikedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Abakavire karşı aşırı duyarlılık (bkz. İstenmeyen etkiler)

HLA-B*5701 alel geni için incelemeye başlamadan önce düzenlenen tüm klinik çalışmalarda, abakavir alan hastaların yaklaşık %5'inde, çok seyrek vakalarda ölüm dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir.

Risk faktörleri

Çalışmalar abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görülen anlamlı artış riski ile HLA B*5701 alel gen taşıyıcılığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Prospektif CNA106030 (PREDICT-1) çalışmasında, hastaların tedaviden önce HLA B*5701 alel geni taşıyıp taşımadıkları yönünden değerlendirilmesi ve bu alel geni taşıyan hastalarda abakavir kullanımından kaçınılması, klinik olarak abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını % 7.8'den (847'de 66) % 3.4'e (803'te 27) ($p<0.0001$), aşırı duyarlılık reaksiyonu insidansını da deri bant testi ile de doğrulandığı gibi % 2.7'den (842'de 23) % 0.0'a (802'de 0) düşürmüştür ($p<0.0001$). Bu çalışmaya göre, abakavir tedavisi sırasında, HLA B*5701 alel geni taşıyan hastaların % 48 - 61'inde aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirken taşımayanların sadece % 0 - 4'ünde gelişmiştir.

Klinisyenler, daha önce abakavire maruz kalmamış HIV ile enfekte hastaları HLA B*5701 alel geni taşıyıp taşımadıkları yönünden değerlendirmelidir. İnceleme daha önce

abakaviri tolere etmiş ve HLA B*5701 durumu bilinmeyen hastalarda abakavire tekrar başlanmadan önce önerilmektedir (“Abakavir tedavisinin kesilmesini takiben özel değerlendirmeler”e bakınız). HLA B*5701 alel gen taşıyıcısı olan hastalarda abakavir kullanımı tavsiye edilmez, abakavir kullanımı sadece faydalarının risklerinden fazla olduğu istisnai durumlarda, tıbbi gözetim altında düşünülmelidir.

Şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı, abakavir tedavisi gören hastalarda verilecek klinik kararın temelini oluşturmalıdır. Şiddetli veya öldürücü reaksiyon oluşma olasılığı olduğundan HLA B*5701 alel geni yokluğunda bile, aşırı duyarlılık reaksiyonu göz ardı edilemezse abakavir tedavisini kesmek ve bir daha başlamak önemlidir.

Klinik tanım

Aşırı duyarlılık reaksiyonları, birçok organın tutulumuna işaret eden belirtilerle kendini gösterir. Hastaların çoğunda sendromun bir parçası olarak ateş ve/veya döküntü vardır.

Aşırı duyarlılığın diğer bazı belirtileri ise halsizlik, kırıklık, bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler ve dispne, boğaz ağrısı, öksürük, anormal akciğer röntgeni bulguları (başlıca, lokalize olabilen infiltrasyonlar) gibi solunum sistemi ile ilgili semptomlardır. **Bu aşırı duyarlılık reaksiyonunun belirtileri, abakavir tedavisi boyunca herhangi bir zamanda gelişebilir**; ama genellikle tedavinin ilk 6 haftasında görülür. Belirtiler, devam eden tedavi ile kötüleşir ve hayatı tehdit edici olabilir. Abakavirin bırakılmasıyla genellikle semptomlar düzelir.

Klinik tedavi

HLA-B*5701 durumuna bakılmaksızın, aşırı duyarlılık belirtileri veya semptomları gelişen tüm hastalar öneri için doktorları ile DERHAL İRTİBAT KURMALIDIRLAR. Aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı konursa, TRİZİVİR kullanımına DERHAL son verilmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesinden sonra TRİZİVİR veya abakavir içeren başka bir tıbbi ürünün (örn: KIVEXA™, ZIAGEN™) yeniden kullanımı, saatler içerisinde hayatı tehdit eden

hipotansiyon gibi semptomları olan çok daha ciddi belirtilerin ve ölümün gelişmesine neden olacağı için ASLA tekrar başlanmamalıdır.

Tanıda geç kalmamak ve hayatı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini en aza indirmek için, başka tanılarının (solunum sistemi hastalıkları, grip benzeri hastalık, gastroenterit veya diğer ilaçlara karşı reaksiyonlar) olasılığı bulunsa da, aşırı duyarlılık şüphesi dışlanamıyorsa TRİZİVİR kullanımı kesilmelidir. Alternatif ilaç tedavileri ile oluşan semptomların tekrarında da TRİZİVİR'e veya abakavir içeren diğer ürünlere (Kİvexa™, ZİAGEN™) tekrar başlanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık durumu hakkında hastaları bilgilendirmek için, TRİZİVİR kutusu içinde bir uyarı kartı bulunmaktadır.

TRİZİVİR tedavisinin kesilmesini takiben özellikle yapılması gerekenler

Hastanın HLA B*5701 durumuna bakılmaksızın, eğer TRİZİVİR tedavisi kesilmişse ve tekrar başlanması düşünülüyorsa, hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonu belirtilerini göstermediğinden emin olmak için, ilacın bırakılma sebebi değerlendirilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığı dışlanamıyorsa, TRİZİVİR'e veya abakavir içeren bir başka ilaca (örn:ZİAGEN, KİVEXA) tekrar başlanmamalıdır.

Bir tek anahtar belirtinin (döküntü, ateş, kırıklık/halsizlik, gastrointestinal veya solunumla ilgili bir semptom) ardından abakavirin kesildiği, sonra tekrar başlandığı durumlarda seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu hastalarda TRİZİVİR'e tekrar başlanmasına karar verilmişse, uygulama doğrudan tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Çok seyrek durumlarda önceden aşırı duyarlılık semptomları olmayan ve tedaviye yeniden başlanmış hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu hastalar tıbbi bakıma hızla ulaşabilecekse TRİZİVİR tedavisine yeniden başlanabilir.

Daha önce abakaviri tolere etmiş ve HLA B*5701 durumu bilinmeyen hastalarda abakavire yeniden başlamadan önce HLA B*5701 gen çiftini taşıması açısından inceleme yapılması önerilmektedir. HLA B*5701 gen çifti için testin pozitif olduğu böyle

hastalarda abakavire yeniden başlanması önerilmemektedir ve sadece olası faydası riskinden fazla ise yakın bir tıbbi takip ile değerlendirilmelidir.

Önemli hasta bilgisi

Hekimler aşırı duyarlılık reaksiyonlarına dair aşağıda yer alan uyarılar konusunda hastaları tamamen bilgilendirmekle yükümlüdür:

- Hastalar abakavire karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının hayatı tehdit edici bir olay veya ölümlle sonuçlanabileceğinden ve eğer HLA-B*5701 pozitif ise aşırı duyarlılık reaksiyonu riskinin arttığından haberdar edilmelidir.

- Hastalar aynı zamanda HLA-B*5701 negatif hastaların da abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu sebeple, abakavire olası aşırı duyarlılık reaksiyonu ile uyumlu belirti veya semptomlar gelişen TÜM hastalar **DERHAL doktorları ile TEMASA GEÇMELİDİR.**

- Abakavire karşı aşırı duyarlı olan hastalara, HLA-B*5701 durumuna bakılmaksızın TRİZİVİR veya abakavir içeren diğer ilaçları (KIVEXA™, ZIAGEN™) asla tekrar almamaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

- Aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesi olan hastaların TRİZİVİR'e tekrar başlamasını önlemek için, TRİZİVİR'in artan tabletlerini eczaneye geri vermeleri istenmelidir.

- Herhangi bir nedenle, çoğunlukla olası bir advers etki veya hastalığa bağlı olarak TRİZİVİR kullanmayı bırakan hastalara, tekrar başlamadan önce mutlaka doktorlarıyla temas kurmaları önerilmelidir.

- Her hastaya, TRİZİVİR kutusu içinde bulunan Kullanma Talimatını okuması gerektiği söylenmeli, kutudaki Uyarı Kartı'nı almalarının ve her zaman yanlarında Bulundurmalarının önemi hatırlatılmalıdır.

- **Laktik asidoz/steatozla birlikte ciddi hepatomegali**

Antiretroviral nükleozid analoglarının tek başına veya abakavir, lamivudin ve zidovudin dahil kombinasyonların kullanımında, ölümlü sonlanan vakalar dahil laktik asidoz ve steatozla birlikte ciddi hepatomegali bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu, kadınlarda ortaya çıkmıştır.

Laktik asidozu düşündürecek klinik belirtiler arasında genel halsizlik, iştahsızlık, nedeni bilinmeyen ani kilo kaybı, gastrointestinal belirtiler ve solunum belirtileri (dispne ve takipne) yer alır.

TRİZİVİR kullanılırken, her hastada ve özellikle bilinen karaciğer hastalığı yönünden risk faktörü taşıyan hastalarda tedbirli olunmalıdır. Klinik veya laboratuvar sonuçlarına dayanarak laktik asidoz veya hepatotoksisite (bunlar arasında, transaminazlarda belirgin artış olmasa bile hepatomegali ve steatoz da yer alabilir) geliştiği düşünülen hastalarda TRİZİVİR tedavisi ertelenmelidir.

- **Yağın yeniden dağılımı**

Kombine antiretroviral tedavi alan hastalarda, tek başına ya da birlikte olmak üzere, santral obezite, dorsoservikal yağ miktarında artış (bufalo hörgücü), kol ve bacaklarda zayıflama, yüzde zayıflama, memelerin büyümesi, serum lipid ve kan glukoz düzeylerinde artış dahil vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi gözlemlenmiştir (*bkz.* İstenmeyen etkiler).

PI ve NRTI sınıfı ilaçların tümü, bir ya da birden fazla sayıda spesifik istenmeyen etkilerle (yaygın olarak, lipodistrofi olarak bilinen genel bir sendroma bağlanır) ilişkilendirilmiştir. Veriler, terapötik sınıflarına göre bu ürünler arasında risk yönünden farklar olduğuna işaret etmektedir.

Buna ilaveten, lipodistrofi sendromunun etiyolojisi çok faktörlüdür; örneğin, HIV hastalığının durumu, ileri yaş ve antiretroviral tedavinin süresi dahil hepsi önemlidir ve olasılıkla sinerjik rol oynamaktadırlar.

Bu olayların uzun dönemdeki sonuçları halen bilinmemektedir.

Klinik muayene, yağ dağılımına ait fizik muayene bulgularının değerlendirilmesini de içermelidir. Serum lipid ve kan glukoz düzeylerinin ölçülmesi düşünülmelidir. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

- **Hematolojik advers etkiler**

Zidovudin alan hastalarda anemi, nütropeni ve lökopeni (genellikle nütropeniye bağılı olarak gelişir) oluşması beklenebilir. Bunlar yüksek zidovudin dozajlarında (1200-1500 mg/gün) ve tedavi öncesinde kemik iliğı rezervi yetersiz olan, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan kişilerde daha sık görülmüştür. Bu nedenle, TRİZİVİR alan hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir (*bkz.* Kontrendikasyonlar).

Bu hematolojik etkiler genellikle dört ile altı haftalık tedaviden önce görülmez. İlerlemiş semptomatik HIV hastalığı bulunan kişilerde, tedavinin ilk üç ayında en az iki haftada bir kez ve daha sonra en az ayda bir kez kan testlerinin yapılması genellikle önerilir. Erken evre HIV hastalığı bulunan kişilerde hematolojik yan etkiler nadirdir. Hastanın genel durumuna bağılı olarak, kan testleri daha az sıklıkla, örneğın bir ila üç ayda bir kez uygulanabilir.

Buna ek olarak, TRİZİVİR ile yapılan tedavi sırasında ciddi anemi veya kemik iliğının baskılanması ortaya çıkarsa veya önceden kemik iliğı yetersizliğı bulunan hastalarda, örn. hemoglobin <9 g/dl (5.59 mmol/l) veya nötrofil sayısı <1.0 x 10⁹ /l ise, zidovudin dozunun ayarlanması gerekebilir (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli). TRİZİVİR dozunun ayarlanması mümkün olmadığı için ayrı abakavir, lamivudin ve zidovudin preparatları kullanılmalıdır.

- **Pankreatit**

Abakavir, lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda nadiren pankreatit vakaları görülmüştür. Ancak, bu vakaların ilaç tedavisine mi yoksa altta yatan HIV hastalığına mı bağılı olduğu açık değildir. Eğer pankreatit düşündüren klinik belirtiler, semptomlar veya laboratuvar anormallikleri görülürse TRİZİVİR tedavisine derhal son verilmelidir.

- **Aynı zamanda hepatit B virüsü ile enfekte olan hastalar**

Klinik deney ve lamivudinin piyasadaki kullanımı, kronik hepatit B virüsü (HBV) hastalığı bulunan bazı hastalarda, lamivudinin bırakılmasından sonra yineleyen hepatite ait klinik ve laboratuvar bulgularının izlenebileceğini göstermiştir. Bunun sonuçları karaciğer yetmezliğı bulunan hastalarda daha ciddi olabilir. Aynı zamanda hepatit B virüsü ile enfekte olan

hastalarda TRİZİVİR kullanımına son verilirse, hem karaciğer fonksiyonu testlerinin hem de HBV replikasyonu belirteçlerinin periyodik olarak izlenmesi dikkate alınmalıdır.

- **Aynı zamanda hepatit C virüsü ile enfekte olan hastalar**

HIV için uygulanan tedavi rejimine zidovudin dahil edildiğinde, anemide ribavirine bağlı alevlenme bildirilmiştir, ancak mekanizması henüz kesin olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenle ribavirin ve zidovudinin birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir, böyle bir durum söz konusu olduğunda zidovudinin yerine başka bir ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu durum özellikle zidovudin tarafından indüklenen anemi hikayesi olan hastalarda önemlidir.

- **İmmün rekonstitüsyon sendromu**

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV'le enfekte hastalarda, antiretroviral tedaviye (ART) başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişerek, ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar ART'ye başladıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlemlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) pnömonisidir. Bütün enflamatuvar semptomlar gecikmeden değerlendirilmeli ve gerekli durumda tedaviye başlanmalıdır.

- **Fırsatçı enfeksiyonlar**

TRİZİVİR veya başka bir antiretroviral tedavi uygulanan hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonları gelişmeye devam edebilir. Bu nedenle, bu hastalar HIV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde tecrübeli hekimler tarafından yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

- **Enfeksiyon bulaşması**

Hastalar, TRİZİVİR de dahil olmak üzere, güncel antiretroviral tedavilerin, HIV'in cinsel temas ya da kan yolu ile başkalarına bulaşma riskini önlediğinin kanıtlanmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

- **Miyokard enfarktüsü**

Gözlemsel çalışmalar miyokard enfarktüsü ve abakavir kullanımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. TRİZİVİR reçete edilirken tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örneğin; sigara içimi, hipertansiyon, hiperlipidemi) minimize etmek için gerekli aksiyonlar alınmalıdır.

- **Birlikte kullanılan diğer ilaçlar**

Hastalar kendi kendine uygulanabilen ilaçların birlikte kullanılmasıyla ilgili uyarılmalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

- **Doz ayarlaması**

Doz ayarlanmasının gerekli olduğu durumlarda abakavir, lamivudin ve zidovudin preparatları ayrı ayrı kullanılmalıdır. Bu gibi durumlarda hekimler bu tıbbi ürünlerin kendi reçete bilgilerine başvurmalıdırlar.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalar abakavir, lamivudin ve zidovudin arasında klinik olarak anlamlı etkileşim olmadığını göstermiştir. TRİZİVİR; abakavir, lamivudin ve zidovudin içerdiğinden ayrı ayrı bu maddelerle görülen etkileşimler TRİZİVİR ile de görülebilir.

Aşağıda sıralanan etkileşimler eksiksiz bir liste olarak kabul edilmemelidir, bunlar dikkatli olunması gereken ilaç sınıfları için örnek olarak verilmiştir.

- Abakavir ile etkileşimler

In vitro çalışma sonuçları ve abakavirin bilinen majör metabolik yolları esas alındığında, diğer tıbbi ürünlerle abakavir arasındaki P450'nin rol oynadığı etkileşimlerin görülme olasılığı düşüktür. Abakavirin sitokrom P₄₅₀ 3A₄ enzimini inhibe etme potansiyeli yoktur. Abakavirin *in vitro* olarak CYP3A4, CYP 2C9 veya CYP 2D6 enzimlerini inhibe etmediği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda hepatik metabolizmanın indüksiyonu gözlenmemiştir. Bundan dolayı majör P450 enzimleriyle metabolize olan diğer ilaçlarla ve antiretroviral proteaz inhibitörleriyle etkileşme potansiyeli düşüktür.

Etanol: Abakavirin metabolizması, etanol ile birlikte alındığında, EAA'da yaklaşık %41'lik bir artış olacak şekilde değişiklik göstermektedir. Bu bulgular klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Abakavir, etanol metabolizmasını etkilemez.

Metadon: Yapılan farmakokinetik bir çalışmada abakavir, metadon ile birlikte günde 2 kez 600 mg verildiğinde; abakavirin C_{maks} değerinde %35'lik bir azalma ve t_{maks}'a ulaşmada 1 saatlik gecikme gösterilmiştir, fakat EAA değişmemiştir. Abakavirin farmakokinetiğindeki bu değişikliklerin klinik önem taşımadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada abakavir ortalama metadon sistemik klerensini %22 oranında artırmıştır. Bu değişikliğin hastaların çoğunda kliniğe yansıdığı düşünülmesine de bazen metadonun yeniden titrasyonu gerekebilir.

Retinoidler: İsoetretinoin gibi retinoid bileşikleri alkol dehidrogenaz yolu ile elimine edilirler. Abakavir ile etkileşim olasıdır; ama böyle bir çalışma yapılmamıştır.

- Lamivudin ile etkileşimler

Benzer olarak lamivudin ile görülen metabolik etkileşimlerinin de düşük olmasının nedeni, lamivudin metabolizmasının ve plazma proteinlerine bağlanma oranının sınırlı olması ve hemen hemen tamamen böbrekten atılmasıdır. Başlıca atılım yolu böbrek olan diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde etkileşme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Trimetoprim: Trimetoprim/sülfametoksazol 160mg/800mg (ko-trimoksazol) uygulaması sonucunda maruz kalınan lamivudin miktarı trimetoprim bileşeni nedeniyle %40 artmaktadır. Bununla birlikte, hastanın böbrek bozukluğu yoksa, lamivudin dozunun ayarlanması gerekli değildir (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli). Lamivudinin trimetoprim veya sülfametoksazol farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur. *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) pnömonisi ve toksoplazmoz tedavisi için yüksek dozda ko-trimoksazol ile birlikte lamivudin uygulanmasının etkileri hakkında klinik çalışma yapılmamıştır.

Zalsitabin: Lamivudin ve zalsitabin birarada kullanıldığında lamivudin zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu önleyebilir. Bu nedenle TRİZİVİR'in zalsitabinle birlikte kullanılması önerilmez.

- Zidovudin ile ilgili etkileşimler

Zidovudin esas olarak hepatik konjügasyon ile inaktif glukuronid metabolit şeklinde atılır. Esas olarak hepatik metabolizma ile, özellikle glukuronidasyon yoluyla vücuttan atılan tıbbi ürünlerin zidovudin metabolizmasını inhibe etme potansiyelleri vardır.

Atovakuon: Zidovudin atovakuonun farmakokinetiğini etkilememektedir. Bununla birlikte farmakokinetik veriler atovakuonun, zidovudinin glukuronide metabolize olma oranını azalttığını göstermiştir (Zidovudinin kararlı durum EAA değeri % 33 oranında artarken glukuronidin doruk plazma konsantrasyonu % 19 oranında azalmıştır). Akut PCP tedavisi için 500 veya 600 mg/gün'lük zidovudin dozları ile atovakuon 3 hafta boyunca birlikte uygulandığında zidovudinin yüksek plazma konsantrasyonlarına bağlı olarak advers reaksiyon insidansında artış olması olası değildir. Uzun süreli atovakuon tedavisi alan hastalar takip edilirken azami dikkat gösterilmelidir.

Klaritromisin: Klaritromisin tabletler zidovudin absorpsiyonunu azaltır. Zidovudin ve klaritromisin uygulamaları arasında en az 2 saat ara bırakarak bu durumdan kaçınılabılır.

Lamivudin: Lamivudin ile birlikte zidovudin uygulandığında, zidovudine maruz kalma %13 oranında, pik plazma seviyesi de %28 oranında artmıştır. Genel maruz kalma oranı (EAA)

anlamli derecede değişmemiştir. Bu artış hastanın güvenliği ile ilgili olmadığından herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Zidovudinin lamivudin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Fenitoin: Fenitoin kan seviyeleri zidovudin alan bazı hastalarda düşük olarak bildirilmiş, fakat bir hastada yüksek olarak bulunmuştur. Bu gözlemler TRİZİVİR ile birlikte fenitoin alan hastalarda fenitoin konsantrasyonlarının dikkatli biçimde izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Probenesid: Sınırlı veriler probenesidinin glukuronidasyonu azaltarak zidovudinin ortalama yarı-ömrünü ve plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alanını artırdığını göstermektedir. Glukuronidin (ve muhtemelen zidovudinin) renal atılımı probenesidin varlığında azalır.

Rifampisin: Zidovudin ile birlikte rifampisin uygulamasının zidovudin EAA'sını 48 ± 34 oranında azalttığına dair sınırlı veriler bulunmaktadır. Ancak, bunun klinik olarak anlamı bilinmemektedir.

Stavudin: Zidovudin beraber kullanıldığında, stavudinin intraselüler fosforilasyonunu inhibe edebilir, bu nedenle stavudinin TRİZİVİR ile birlikte kullanılması önerilmez.

Aspirin, kodein, morfin, metadon, indometazin, ketoprofen, naproksen, oksazepam, lorazepam, simetidin, klofibrat, dapson ve izoprinozinin de aralarında bulunduğu, ancak bunlarla sınırlı olmayan, diğer tıbbi ürünler glukuronidasyonun kompetitif inhibisyonu yoluyla veya hepatik mikrozomal metabolizmayı doğrudan inhibe ederek zidovudin metabolizmasını değiştirebilirler. Bu tür tıbbi ürünleri, özellikle kronik tedavilerde, TRİZİVİR ile birlikte kullanmadan önce ilaç etkileşimleri ihtimali üzerinde dikkatle durulmalıdır.

Birlikte uygulanan tedavi, özellikle nefrotoksisite veya kemik iliğini baskılama potansiyeli olan tıbbi ürünlerle (örn. pentamidin, dapson, primetamin, ko-trimoksazol, amfoterisin, flusitozin, gansiklovir, interferon, vinkristin, vinblastin ve doksorubisin) yapılan akut tedavi, zidovudine karşı advers etkilerin gelişme riskini artırabilmektedir. Eğer TRİZİVİR tedavisiyle birlikte bu tıbbi ürünlerden herhangi birinin uygulanması gerekiyorsa böbrek fonksiyonu ve

hematolojik parametreler azami dikkat gösterilerek izlenmeli ve gerekirse bir ya da birden çok ajanın dozu azaltılmalıdır.

TRİZİVİR alan bazı hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar görülmeye devam edebileceğinden profilaktik antimikrobiyal tedavinin de bununla birlikte uygulanması düşünülmelidir. Ko-trimoksazol, aerosolize pentamidin, primetamin ve asiklovir bu profilaktif tedavi içinde sayılabilir. Klinik çalışmalardan alınan sınırlı veriler bu ilaçlarla birlikte zidovudin kullanıldığında advers etkilerin oranında önemli bir artış olmadığını göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Abakavir, lamivudin ve zidovudinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TRİZİVİR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

TRİZİVİR'in insan gebeliğinde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Lamivudin, abakavir ve zidovudin, plasental transferi, hayvan reproduksiyon çalışmalarının bulgularıyla bağlantılıdır (*bkz.* Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu nedenle gebelikte, TRİZİVİR ancak anneye olan yararı fetusa olan potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

İntrauterin ya da peripartum dönemde nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTI) maruz kalan yeni doğanlarda ve bebeklerde serum laktat düzeylerinde, mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olabilecek hafif, geçici yükselmeler bildirilmiştir. Serum laktat düzeyinde geçici yükselmelerin klinik önemi bilinmemektedir. Çok seyrek olarak büyüme geriliği, nöbetler ve diğer nörolojik hastalıklar da bildirilmiştir. Bununla beraber, bu olaylarla intrauterin veya peripartum NRTI'ya maruz kalma arasında bir nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Bu bulgular, gebe kadınlarda HIV'in dikey bulaşmasını önlemek için antiretroviral tedavi kullanımına dair güncel tavsiyeleri etkilemez.

Laktasyon dönemi

Sağlık uzmanları, HIV enfeksiyonu olan kadınların enfeksiyonu bulaştırmamak için hiç bir koşulda bebeklerini emzirmemesini önermektedir. Lamivudin ve zidovudin ikisi de serumda bulunan konsantrasyonlarda anne sütüne geçer. Henüz doğrulanmamış olmasına karşın abakavirin de anne sütüne geçmesi beklenmektedir. Bu nedenle TRİZİVİR alan annelere bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Abakavir, lamivudin ve zidovudin kadınlarda fertilite üzerine etkileri ile ilgili veri yoktur. Erkeklerde sperm sayısı, morfolojisi ve motilitesi üzerinde zidovudin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRİZİVİR'in veya aktif bileşenlerin (abakavir, lamivudin ve zidovudin) araç kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine dair bir çalışma yoktur. Ayrıca aktif maddelerin farmakolojilerine bakılarak benzer aktiviteler üzerindeki zararlı etkileri öngörülemez. Hastanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken hastanın klinik durumu ve TRİZİVİR'in advers olay profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

TRİZİVİR abakavir, lamivudin ve zidovudin içerir. Bu bileşenleri içeren TRİZİVİR tedavisinin ardından da sıralanmış advers olayların görülmesi beklenir. Bu advers olayların birçoğunun aktif maddelere mi, HIV hastalığının tedavisinde kullanılan çok sayıdaki çeşitli

tıbbi ürüne mi yoksa altta yatan hastalığa mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda TRİZİVİR'in güvenlik profili ile ilgili değerlendirme henüz yapılmamıştır.

Abakavir'e karşı aşırı duyarlılık (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Klinik çalışmalarda, abakavir kullanan hastaların yaklaşık %5'inde, çok nadir vakalarda ölüm de dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiştir. Bu reaksiyon, birden fazla organ/sistem tutulmasına işaret eden belirtilerle kendini gösterir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastaların çoğunda sendromun bir parçası olarak ateş ve/veya döküntü (genellikle makülopapüler veya ürtikeriyal) olabilir; bununla birlikte reaksiyonlar döküntü veya ateş olmadan da oluşabilir.

Belirtiler abakavir ile tedavi süresinde herhangi bir zamanda oluşabilir ama genellikle tedavinin başlamasını takip eden altı hafta içinde (ortalama başlama süresi 11 gün) görülür.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lenfadenopati, Lenfopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anaflaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, letarji, ateş, yorgunluk, kırıklık

Bilinmiyor: Parestezi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Konjunktivit

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon, ödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Dispne, öksürük

Bilinmiyor: Boğaz ağrısı, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı

Bilinmiyor: Ağızda ülserasyonlar

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü (genellikle makülopapüler veya ürtikeriyal)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji

Bilinmiyor: Miyoliz, Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Araştırmalar

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği, hepatit Kreatinin yükselmesi, Yükselmiş kreatin fosfokinaz

Böbrek yetmezliği

Başlangıçta, aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren bazı hastaların solunum sistemi hastalığı (pnömoni, bronşit, farenjit), grip benzeri hastalık, gastroenterit olabileceği veya diğer tıbbi tedavilere reaksiyon gösterdiği düşünülmüştür. Bu nedenlerle aşırı duyarlılık tanısındaki gecikme, abakavir devam edilmesi veya tekrar başlanması sonucunu doğurmuş, bu durum çok daha ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonuna veya ölüme neden olmuştur. Bundan dolayı, bu hastalıkların belirtilerini gösteren hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı açısından dikkatle ele alınmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığı dışlanamıyorsa, TRİZİVİR veya abakavir içeren herhangi bir ilaca (KIVEXA, ZIAGEN) tekrar başlanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı belirtiler, devam eden tedaviyle beraber kötüleşebilir ve genellikle abakavir bırakılmasıyla düzelir.

Abakavir'e tekrar başlanmasının ardından, aşırı duyarlılık reaksiyonu birkaç saat gibi kısa bir süre içinde belirtileri ile geri dönmektedir. Tekrarlayan aşırı duyarlılık reaksiyonu, ilk seferden daha ağır seyredebilir, hayatı tehdit edici hipotansiyon ve ölüme neden olabilir. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonunun geliştiği hastalarda TRİZİVİR kesilmeli ve TRİZİVİR veya abakavir içeren herhangi bir ilaç (KIVEXA, ZIAGEN) asla tekrar denenmemelidir.

Bir tek anahtar belirti (döküntü, ateş, kırıklık/yorgunluk, gastrointestinal veya solunumla ilgili bir semptom) nedeni ile abakavir kesildikten sonra, ilaca tekrar başlanmasını takiben seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Daha önce aşırı duyarlılık reaksiyonunun belirgin bir belirtisini göstermeyen, tedaviye yeniden başlanan hastalarda, çok nadir aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

TRİZİVİR'in ayrı bileşenleri için bildirilen advers olaylar

Abakavir

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Laktik asidoz¹, hiperlaktatemi, ²vücut yağının redistribisyonu / akümülyasyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Parestezi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Sistemik semptomlar olmaksızın döküntü.

Çok Seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş, letarji, yorgunluk, anoreksi

Lamivudin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, nötropeni, trombositopeni

Çok seyrek: Saf kırmızı hücre aplazisi

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Laktik asidoz¹, hiperlaktatemi, ²vücut yağının redistribisyonu / akümülyasyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uykusuzluk

Çok seyrek: periferal nöropati, parestezi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, nazal semptomlar

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme (AST, ALT) serum amilazında yükselme

Seyrek: Pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas rahatsızlıkları, artralji

Seyrek: Rabdomyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş, kırıklık, yorgunluk

Zidovudin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, nötropeni, lökopeni

Yaygın olmayan: trombositopeni, pansitopeni (kemik iliği hipoplazisiyle birlikte)

Seyrek: saf kırmızı hücre aplazisi

Çok seyrek: aplastik anemi

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Laktik asidoz¹, hiperlaktatemi, ²vücut yağının redistribisyonu / akümüasyonu

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Anksiyete, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik

Seyrek: Uykusuzluk, parestezi, baş dönmesi, , mental berraklık kaybı, konvülsiyonlar

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyomiyopati

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, diyare, karın ağrısı, anoreksi

Yaygın olmayan: Flatulans (Gaza bağlı mide-bağırsakta şişkinlik)

Seyrek: Oral mukozada pigmentasyon, dispepsi ve şişkinlik

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimleri ve bilirubin kan düzeylerinde yükselme

Seyrek: Steatozis ile ciddi hepatomegali gibi karaciğer bozuklukları, ve pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Tırnak ve ciltte pigmentasyon, ürtiker, terleme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji (Kas ağrısı)

Yaygın olmayan: Miyopati (Kas hastalığı)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Sık idrara çıkma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Kırıklık

Yaygın olmayan: ateş, yaygın ağrı, grip benzeri sendrom, asteni

Seyrek: Tat alma bozukluğu, sık idrara çıkma, üşüme, göğüs ağrısı, jinekomasti

¹ Laktik asidoz: bkz. Özel kullanım uyarılar ve önlemleri

² Vücut yağının yeniden dağılımı / akümüasyonu (bkz. Özel kullanım uyarılar ve önlemleri). Bu olayın insidansı belli antiretroviral ilaç kombinasyonları dahil multifaktöriyel olaylara bağlıdır.

Abakavir ile advers olaylar

Yukarda sıralanan abakavire ait advers olayların çoğu (bulantı, kusma, diyare, ateş, bitkinlik ve döküntü) abakavir aşırı duyarlılığının bir parçasıdır. Bu nedenle bu belirtilerden herhangi birini gösteren hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişip gelişmediği dikkatle değerlendirilmelidir. Eğer bu belirtilerden herhangi birinin oluşması nedeniyle TRİZİVİR kullanımı kesildiyse ve TRİZİVİR'e tekrar başlama kararı verildiyse bu ancak doğrudan tıbbi gözetim altında yapılmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarılar ve önlemleri, TRİZİVİR tedavisinin kesilmesini takiben özellikle yapılması gerekenler).

Zidovudin ile hematolojik advers olaylar

Daha yüksek dozlarda (1200-1500 mg/gün), ilerlemiş HIV hastalığı olan hastalarda (özellikle tedavi öncesinde kemik iliği rezervi yetersizse) ve özellikle CD4 hücre sayıları 100/mm³'den daha az olan hastalarda anemi (transfüzyon gerektirebilen), nötropeni ve lökopeni ve aplastik anemi daha sık gözlenir. Dozun azaltılması veya tedaviye son verilmesi gerekebilir (*bkz.* Özel kullanım uyarılar ve önlemleri).

Nötropeni insidansı da zidovudin tedavisinin başlangıcında nötrofil sayıları, hemoglobin seviyeleri ve serum vitamin B₁₂ seviyeleri düşük olan hastalarda daha yüksektir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TRİZİVİR'e ait doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Zidovudin veya lamivudinin akut doz aşımı sonrasında, istenmeyen etkiler olarak sıralananların dışında hiçbir spesifik semptom veya belirti görülmemiştir. Hiçbir ölüm vakası olmamış ve tüm hastalar iyileşmiştir. Abakavirin tek doz halinde 1200 mg'a ve günlük toplam 1800 mg'a kadar olan dozları klinik çalışmalarda hastalara uygulanmıştır. Beklenmedik bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Daha yüksek dozların etkileri bilinmemektedir.

Eğer doz aşımı meydana gelirse hasta toksisite bulgusu açısından izlenmelidir (*bkz.* İstenmeyen etkiler) ve gerekli standart destek tedavisi uygulanmalıdır. Lamivudin diyaliz yoluyla atılabildiği için, bu her ne kadar araştırılmamış olsa da, doz aşımı tedavisinde devamlı hemodiyaliz kullanılabilir. Hemodiyalizin ve periton diyalizinin zidovudinin atılması üzerinde sınırlı etkisi olduğu görülmektedir, fakat glukuronid metabolitinin eliminasyonunu artırmaktadır. Abakavirin hemodiyaliz veya periton diyalizi ile vücuttan atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

Hekimler daha detaylı bilgi için lamivudin, abakavir ve zidovudine ait reçete bilgilerine başvurmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nükleozid analogları

ATC kodu: JO5A R04

Etki Mekanizması:

Abakavir, lamivudin ve zidovudin nükleozid analoglarının revers transkriptaz inhibitörleridir ve HIV-1 ile HIV-2'in etkili seçici inhibitörleridir.

Bu üç tıbbi ürün de sırayla intraselüler kinazlar tarafından 5'-trifosfat (TP) biçimlerine metabolize olurlar. Lamivudin-TP, abakavir-TP ve zidovudin-TP HIV revers transkriptaz enzimi için birer substrat ve kompetitif inhibitördür. Ancak, bunların esas antiviral etkinlikleri monofosfat formunun viral DNA zincirinin yapısına girerek zincir yapısını sonlandırması

yoluyla gerçekleşir. Abakavir, lamivudin ve zidovudin trifosfatları konakçı hücrenin DNA polimerazları için çok daha az afinite göstermektedir.

Lamivudinin zidovudin ile birlikte son derece sinerjik olduğu ve hücre kültüründe HIV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Abakavir *in vitro* olarak zidovudin ile birlikte sinerji göstermektedir ve abakavirin etkisi lamivudin ile birlikte kullanıldığında additiftir.

Farmakodinamik Etki:

In vitro rezistansı:

Abakavire dirençli HIV-1 izole suşları *in vitro* olarak seçilmiş ve bunlarda revers transkriptaz (RT) kodon bölgesinde (M184V, K65R, L74V ve Y115F kodonları) spesifik genotipik değişiklikler bulunmuştur. Abakavire karşı viral direnç *in vitro* ve *in vivo* olarak göreceli yavaş gelişmektedir. Bu doğal haldeki virüslere göre, klinik olarak anlamlı bir seviye olan, IC₅₀ değerinde sekiz kat artış sağlayacak çok sayıda mutasyon gerektirmektedir. Abakavire karşı dirençli olan izole suşlar aynı zamanda lamivudine, zalsitabin'e ve/veya didanozine karşı da azalmış duyarlılık gösterebilir, fakat zidovudine ve stavudine karşı olan duyarlılıkları devam eder. Abakavir, lamivudin ve zidovudin ile başlanan tedavideki olası başarısızlık sadece M184V ile ilişkilidir, bundan dolayı ikinci rejim olarak birçok terapötik opsiyon ile tedavi sürdürülebilir.

Abakavir, lamivudin ya da zidovudin ve proteaz inhibitörleri veya non nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri arasında çapraz-direnç gelişme olasılığı yoktur. Diğer nükleozid inhibitörleri ile önceden tedavi edilen ve onlara karşı dirençli olan, kontrol edilmeyen viral replikasyonun bulunduğu hastalardan klinikte elde edilen izole edilmiş suşlarda abakavire karşı hassasiyetin azaldığı gösterilmiştir.

Klinik Çalışmalar

Antiretroviral tedavi görmemiş hastalarda abakavir, lamivudin ve zidovudin üçlü kombinasyonu, lamivudine ve zidovudine kıyasla 48 hafta boyunca viral yük yanıtının devamlılığı bakımından üstündür. Benzer hasta popülasyonunda hastaların yaklaşık %70'inde antiviral cevabın 120 hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir.

Abakavir, lamivudin, zidovudin ve efavirenz kombinasyonu ile tedavi edilen daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalarda viral yükün saptanamadığı (<400 kopya/ml)

hastaların oranı yaklaşık %90'dı. Bunların %80'inin viral yükü 24 haftalık tedaviyi takiben 50 kopya/ml'den azdır.

Daha önce tedavi görmemiş olan hastalar üzerinde yapılan 48 haftalık çift kör klinik çalışmanın temel etkinlik analizlerinde abakavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonunun, indinavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonu ile eşdeğer antiviral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Başlangıç plazma HIV-1 RNA seviyeleri 100.000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastalarda yapılan sekonder analizlerde, indinavir içeren kombinasyonu alan hastalarda daha kuvvetli yanıt elde edilmiştir. Başlangıç plazma HIV-1 RNA seviyeleri 100.000 kopya/ml'nin altında olan hastalar, her iki tedaviye de eşdeğer yanıt vermiştir.

Daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde yapılan 16 haftadan uzun süren klinik çalışmada abakavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonu, nelfinavir, lamivudin ve zidovudin kombinasyonu ile benzer antiviral etki göstermiştir.

Başlangıç viral yükü düşük hastalarda (5000 kopya/ml'den az) ve antiretroviral tedaviye orta derecede maruz kalanlarda, daha önceki lamivudin ve zidovudin içeren tedaviye abakavir ilave edilmesi 48 haftada viral yük üzerinde orta derecede etki meydana getirmiştir.

Daha önce yoğun tedavi gören hastalarda, diğer tedavilerde başarı sağlayamayan hastalarda veya hastalığı ilerlemiş olanlarda (CD4 hücreleri 50 hücre/mm³'ten az olan) TRİZİVİR kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Daha önce yoğun tedavi gören hastalarda bu nükleozid kombinasyonunun yararlarının derecesi, abakavire, lamivudine ve zidovudine çapraz direnci olan HIV varyantları için seçilmiş olan önceki tedaviye ve onun süresine bağlı olacaktır.

Bu güne kadar TRİZİVİR'in nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri veya proteaz inhibitörleri ile birlikte uygulanması ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik verileri yetersizdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Abakavir, lamivudin ve zidovudin oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan çabuk ve iyi biçimde absorbe edilir. Oral lamivudinin, abakavirin ve zidovudinin yetişkinlerdeki mutlak biyoyararlanımı sırasıyla yaklaşık %80-85, %83 ve %60-70'dir.

HIV-1 ile enfekte olmuş hastalar ile yapılan bir farmakokinetik çalışmada, abakavir, lamivudin ve zidovudinin kararlı durum farmakokinetik parametreleri, yalnızca TRİZİVİR ya da Combivir ve Ziagen kombinasyonu uygulanmış olsa da benzer çıkmış ve bu değerler

sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen TRİZİVİR'in biyoeşdeğerlilik çalışmasında elde edilen değerlerle aynı bulunmuştur.

Combivir ile birlikte alınan lamivudin 150 mg ve zidovudine 300 mg'ı karşılaştıran bir biyoeşdeğerlilik çalışması yapılmıştır. Absorpsiyon üzerinde yiyeceğin etkisi de çalışılmıştır. Combivirin aç karnına hastalara verildiğinde ayrı tabletler halinde verilen lamivudin 150 mg ve zidovudin 300 mg'a biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Bir biyoeşdeğerlilik çalışmasında TRİZİVİR birlikte alınan lamivudin 150 mg, zidovudin 300 mg ve abakavir 300 mg ile karşılaştırılmıştır. Yiyeceğin absorpsiyon hızı ve büyüklüğü üzerindeki etkisi de çalışılmıştır. EAA_{∞} ve C_{maks} bakımından TRİZİVİR'in ayrı ayrı tabletler halinde verilen lamivudin 150 mg, zidovudin 300 mg ve abakavir 300 mg'a biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Yiyecek TRİZİVİR'in absorpsiyon hızını azaltmış (C_{maks} 'ta hafif azalma (ortalama %18-32) ve T_{maks} 'ı arttırmış (yaklaşık 1 saat), fakat absorpsiyon büyüklüğünü değiştirmemiştir (EAA_{∞}). Bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur ve TRİZİVİR yiyeceklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Dağılım:

Abakavir, lamivudin ve zidovudin ile yapılan intravenöz çalışmalar ortalama dağılım hacminin sırasıyla 0.8, 1.3 ve 1.6 l/kg olduğunu göstermiştir. Lamivudin tedavi dozu aralığında lineer farmakokinetik özellikler ve majör plazma proteini olan albümine sınırlı bir bağlanma (<%36 serum albümin *in vitro*) göstermektedir. Zidovudinin plazma proteinine bağlanması %34 ila %38 arasında değişir. *In vitro* plazma proteinine bağlanma çalışmaları, abakavirin tedavi konsantrasyonlarında insan plazması proteinlerine yalnızca düşük veya orta derecede (yaklaşık %49) bağlandığını göstermektedir. Bu da diğer tıbbi ürünlerin plazma proteinine bağlanmasını engelleyerek etkileşim gösterme ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir. TRİZİVİR'in, proteinlerin bağlanmasını engelleyerek ilaç etkileşimine yol açması beklenmez.

Veriler, abakavir, lamivudin ve zidovudinin santral sinir sistemine (SSS) geçtiğini ve beyin-omurilik sıvısına (BOS) ulaştığını göstermektedir. Oral uygulamadan 2-4 saat sonra ortalama BOS/serum lamivudin ve zidovudin konsantrasyonları oranları sırasıyla 0.12 ve 0.5'tir. Lamivudinin MSS'ne ne oranda geçtiği ve bunun klinik etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

HIV ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalar BOS'un, plazma EAA'ya oranının %30 ila %44 arasında olan değeri ile abakavirin serebrospinal sıvıya (BOS) iyi penetre olduğunu göstermektedir. Bir faz I farmakokinetik çalışmada, günde 2 kez 300 mg abakavir uygulanmasını takiben abakavirin BOS'a penetrasyonu araştırılmıştır. Uygulamadan 1.5 saat sonra BOS'ta ulaşılan ortalama abakavir konsantrasyonu 0.14 µg/ml olmuştur. Günde 2 kez 600 mg kullanılan başka bir farmakokinetik çalışmada, abakavir BOS konsantrasyonu zamanla artış göstererek dozdan 0.5-1 saat sonra 0.13 µg/ml'dan 3-4 saat sonra 0.74 µg/ml'ye artmıştır. Doruk konsantrasyonlara her zaman 4 saatte ulaşılmamakla beraber gözlenen değerler 0.08µg/ml veya 0.26 µM abakavir IC₅₀'sinden 9 kat fazladır.

Biyotransformasyon:

Lamivudinin metabolizması eliminasyonun minör bir yolunu oluşturur. Lamivudin büyük oranda değişmemiş olarak renal yolla elimine edilir. Lamivudinin hepatik metabolizmasının küçük oranda olması (%5-10) ve plazmaya düşük oranda bağlanması nedeniyle, lamivudin ile diğer ilaçlar arasında metabolik etkileşim gelişmesi ihtimali düşüktür.

Zidovudinin hem plazmadaki, hem de idrardaki majör metaboliti 5'-glukuronid'dir. Uygulanan dozun yaklaşık %50-80'i idrarla atılır. İntravenöz dozun uygulanmasından sonra zidovudinin bir metaboliti olarak 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT) saptanmıştır.

Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur ve uygulanan dozun yaklaşık %2'si değişmeyen bir bileşen şeklinde böbrek yoluyla atılır. İnsandaki primer metabolizma yolları alkol dehidrojenaz ve glukuronidasyondur. Bu metabolik yollarla 5'-karboksilik asit ve 5'-glukuronid oluşur. Bunlar idrarla atılan dozun yaklaşık %66'sını oluşturmaktadırlar.

Eliminasyon:

Lamivudin eliminasyonu yarı ömrünün 5 ila 7 saat arasında olduğu görülmüştür. Lamivudinin ortalama sistemik klirensi yaklaşık 0.32 l/saat/kg'dır ve ağırlıklı olarak organik katyonik transport sistemi yoluyla renal klirens (>%70) ile sağlanır. Böbrek bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonu bozukluğunun lamivudin eliminasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi ≤50 ml/dak olan hastalarda dozun azaltılması gereklidir (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

İntravenöz zidovudin ile yapılan çalışmalarda, ortalama terminal plazma yarı ömrü 1.1 saat ve ortalama sistemik klirens 1.6 l/saat/kg olarak bulunmuştur. Zidovudinin renal klirensinin

0.34 l/saat/kg olduğu tahmin edilmektedir ve glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile böbrekler tarafından gerçekleştirildiğini gösterir. İlerlemiş böbrek yetmezliği bulunan hastalarda zidovudin konsantrasyonları artmıştır.

Abakavirin ortalama yarılanma ömrü 1.5 saattir. Günde iki kez 300 mg dozunda oral yolla uygulanan abakavirin çoklu dozlarından sonra anlamlı bir ilaç birikimi olmamıştır. Abakavirin atılımı, oluşan metabolitlerin esas olarak idrarla atıldığı karaciğer metabolizması ile gerçekleşir. Uygulanan abakavir dozunun yaklaşık %83'ü idrarda metabolitler ile değişmemiş abakavir şeklindedir; gerisi feçesle atılır.

Hastalıklardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlik:

Böbrek bozukluğu olan hastalardaki çalışmalar, lamivudin eliminasyonunun azalmış renal klerensten ötürü böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilendiğini göstermiştir. Kreatinin klerensi 50ml/dak'dan az olan hastalarda doz azaltılması gerekir. İleri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda zidovudin konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir. Abakavir başlıca karaciğerden metabolize olur, %2'den azı idrarla değişmeden atılır. Abakavirin farmakokinetiği son evre böbrek yetersizliği olan hastalarda normal böbrek fonksiyonlu hastalardaki gibidir.

Lamivudinin ve zidovudinin dozaj ayarlamaları gerekli olabileceği için böbrek fonksiyonu azalmış olan hastalara (kreatinin klerensi 50 ml/dak'dan az olanlar) abakavir, lamivudin ve zidovudin preparatlarının ayrı ayrı uygulanması gerekebilir.

Hepatik yetmezlik:

TRİZİVİR'in karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı hakkında veri yoktur. Sirozlu hastalardan elde edilen sınırlı veriler, azalmış glukuronidasyon nedeniyle, karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda zidovudin birikimi oluşabileceğini düşündürmektedir. Orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalardan elde edilen veriler, lamivudin farmakokinetiğinin karaciğer fonksiyon bozukluğundan önemli derecede etkilenmediğini göstermektedir.

Abakavir esas olarak karaciğerde metabolize olur. Abakavirin farmakokinetiği hafif karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh skoru 5-6) hastalarda çalışılmıştır. Sonuçlar, abakavir EAA

değerinde ortalama 1.89 misli bir artış ve abakavir yarılanma ömründe 1.58 misli artış olduğunu göstermiştir. Metabolitlerin EAA değerleri karaciğer hastalığında değişmemiştir. Bununla beraber, bunların oluşum ve eliminasyon hızları azalmıştır. Bu nedenle hafif karaciğer bozukluğu olanlarda abakavir dozunun azaltılması gerekmektedir.

Orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda abakavir farmakokinetiği çalışılmamıştır; bu nedenle bu hasta grubunda uygulanması kontrendikedir. (bkz. Kontrendikasyonlar).

Yaşlılar:

Veri yoktur

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanların lamivudin, abakavir ve zidovudin kombinasyonu ile yapılan tedavileri ile ilgili prelinik veri yoktur. Bu üç tıbbi ürünün klinik olarak ilişkili toksikolojik etkileri anemi, nötropeni ve lökopenidir.

- Karsinogenez, mutajenez

Bakteriyel testlere göre ne lamivudin ve abakavir ne de zidovudin mutajeniktir ancak birçok nükleozid analogu gibi fare lenfoma testi gibi *in vitro* memeli testlerinde aktivite gösterirler. Bu diğer nükleozid analoglarının bilinen aktiviteleri ile uyumludur.

In vivo çalışmalarda lamivudin herhangi bir genotoksik aktivite göstermemiştir. Bununla birlikte abakavir ve zidovudin farelerde yapılan mikronükleus testinde klastojenik etki göstermişlerdir. Zidovudin tedavisi gören AIDS'li hastalarda alınan perifer kan lenfositlerinde yüksek miktarda kromozom kırılması olduğu gözlenmiştir. Bir pilot çalışma, zidovudinin HIV-1 enfeksiyonununun tedavi etmek amacıyla ya da anneden çocuğa viral bulaşmayı önlemek amacıyla alan hamile kadınlar dahil yetişkinlerde lökosit nükleer DNA'sına yerleştiğini göstermiştir. Zidovudin ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde zidovudin kordon kanı lökositlerinin DNA'sına da yerleşmiştir. Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Lamivudin herhangi bir karsinogenik potansiyel göstermemektedir.

Fare ve sıçanlarda zidovudin ile yapılan oral karsinojenite çalışmalarında geç oluşan vajinal epitelyal tümörler gözlenmiştir. Ardından yapılan intravajinal karsinojenite çalışması vajinal tümörlerin rodent vajina epitelyumunun uzun süre yüksek konsantrasyonda metabolize olmamış zidovudin içeren idrara maruz kalmasının sonucu olarak olduğu hipotezini doğrulamaktadır. Bunun dışında iki türün her iki cinsinde de zidovudin ile ilişkili başka tümör oluşumları gözlenmemiştir.

İlave olarak, farelerde iki transplasental karsinojenite çalışması yapılmıştır. US Ulusal Kanser Enstitüsünde yapılan çalışmaların birinde gebe farelere gebeliğin 12. gününden 18. gününe kadar tolere edilebilen maksimum dozda zidovudin uygulanmıştır. Yüksek doz seviyesine (420 mg/kg vücut ağırlığı) maruz kalan yavrunun doğumdan 1 yıl sonra akciğer, karaciğer ve dişi üreme kanalındaki tümör insidansında artış olmuştur.

İkinci çalışmada, farelere gebeliğin 10. gününden başlanarak 24 ay boyunca 40 mg/kg dozuna kadar zidovudin uygulanmıştır. Tedavi ile ilişkili bulgular, standart oral karsinojenitesi çalışmasında görülen insidansı ve başlangıç zamanı benzer olan, geç görülen vajinal epitelyal tümörlerle sınırlıdır. Bu yüzden ikinci çalışma zidovudinin transplasental karsinojen olarak aktivite gösterdiğine dair kanıt sağlamamıştır.

Fare ve sıçanlarda abakavirin oral yolla uygulandığı karsinojenisite çalışmaları, malignant ve malignant olmayan tümörlerin insidansında bir artış olduğunu göstermiştir. Malignant tümörler her iki türde de erkeklerde preputial bezlerde dişilerde de klitoris bezlerinde ve dişi sıçanlarda karaciğer, mesane, lenf düğümleri ve deri altında oluşmuştur.

Bu tümörlerin büyük çoğunluğu, farelerde 330 mg/kg/gün ve sıçanlarda 600 mg/kg/gün olan yüksek abakavir dozlarında oluşmuştur. Bu doz düzeyleri insanlarda beklenen sistemik maruziyetin 24 - 32 katına eşittir. 110 mg/kg dozunda oluşan preputial bez tümörü istisnadır. Bu insanda beklenen sistemik maruziyetin 6 katına eşdeğerdir. İnsanlarda bu bezin yapısal karşılığı yoktur. İnsanlarda karsinojenik potansiyeli bilinmediğinden, bu veriler klinik yararlarının insanlardaki karsinojenik risk potansiyelinden daha ağır bastığını ortaya koymaktadır.

- Üreme toksikolojisi

Hayvanlarda yapılan reproduktif toksisite çalışmalarında, lamivudin, abakavir ve zidovudinin plesentayı geçtikleri gösterilmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında lamivudinin teratojenik olmadığı ancak tavşanlarda insanlarda elde edilene kıyasla nispeten daha düşük olan sistemik maruziyet seviyesinde erken embriyonik ölümlerde artışa neden olduğuyla ilgili kanıtlar gösterilmiştir. Sıçanlarda bu etki çok yüksek sistemik maruziyet seviyesinde bile gözlenmemiştir.

Zidovudinin her iki tür üzerinde de benzer etkisi vardır ancak sadece çok yüksek sistemik maruz kalma seviyesindedir. Sıçanlara organojenez sırasında maternal olarak toksik dozda zidovudinin verilmesi malformasyon insidansında artış ile sonuçlanmıştır, ancak düşük dozlarda fetal anormalliklerle ilgili bir kanıt gözlenmemiştir.

Abakavir sadece sıçanlarda, 500 mg/kg/gün ve daha yüksek maternal toksik dozlarında verildiğinde gelişmekte olan embriyo ve fetüs üzerinde toksik etki göstermiştir. Bu doz EAA'ya göre insanlardaki terapötik maruziyetin 32-35 katına eşdeğerdir. Bulgular, fetal ödem, varyasyon ve malformasyonlar, rezorpsiyonlar, fetal vücut ağırlığında azalma ve ölü doğumlarda artışı içermektedir. Prenatal ve postnatal gelişme üzerinde etkinin olmadığı doz 160 mg/kg/gün'dür. Bu doz insanlardaki maruziyetin yaklaşık 10 katına eşdeğerdir. Benzer bulgular tavşanlarda gözlenmemiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan fertilité çalışmaları, lamivudinin, abakavirin ve zidovudinin dişi veya erkek sıçanlarda fertilité üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

- Hayvan toksisitesi ve /veya farmakolojisi

2 yıl abakavir uygulanmasını takiben sıçan ve farelerin kalplerinde hafif miyokardiyal dejenerasyon gözlenmiştir. Sistemik maruziyet, insanlarda beklenen sistemik maruziyetin 7 - 24 misline eşdeğerdir. Bu bulgunun klinik ilişkisi saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat.

Hipromelloz içeren opadry yeşil 03B11434

Titanyum dioksit

Polietilen glikol

İndigo karmin alüminyum lak

Sarı demir oksit.

6.2 Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk kilidi olan HDPE şişelerde 60 adet tablet bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Adresi : Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza

B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Tel no : 212 – 339 44 00

Fax no : 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

119/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ