

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg abacavir (som sulfat), 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 300 mg/150 mg/300 mg tablet indeholder 2,7 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Blå-grønne, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med "GX LL1" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trizivir er indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv)-infektion hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1). Dette kombinationspræparat erstatter de tre stoffer (abacavir, lamivudin og zidovudin) brugt separat i tilsvarende doser. Det anbefales, at behandlingen startes med abacavir, lamivudin og zidovudin særskilt i de første 6-8 uger (se pkt. 4.4). Valget af denne faste kombination bør ikke alene baseres på kriterier for mulig compliance, men fortrinsvis på den forventede effekt og sikkerhed, som er knyttet til de tre nukleosidanaloger.

Påvisning af fordelene ved Trizivir er hovedsageligt baseret på resultater af studier hos tidligere ubehandlede patienter eller patienter, som tidligere har modtaget moderat antiretroviral behandling, og hvor sygdommen ikke er fremskreden. Hos patienter med høj virusbyrde (> 100.000 kopier/ml) kræver valget af behandling særlig overvejelse (se pkt. 5.1).

Den virologiske suppression, som opnås med dette triple-nukleosidregime, kan overordnet være inferior til den, som opnås med andre multibehandlingsregimer, specielt regimer indeholdende boostede proteasehæmmere eller ikke-nukleosid revers transkriptasehæmmere. Behandling med Trizivir bør derfor kun overvejes i særlige tilfælde (f.eks. ved samtidig tuberkulose).

Før initiering af behandling med abacavir skal alle hiv-patienter, uanset race, screenes for eventuelt at være bærer af HLA-B*5701-allel (se pkt. 4.4). Abacavir må ikke anvendes til patienter, der bærer HLA-B*5701-allel.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Behandling bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Den anbefalede dosis Trizivir til voksne (fra 18 år) er 1 tablet 2 gange daglig.

Trizivir kan tages med eller uden mad.

Der findes særskilte præparater med abacavir, lamivudin og zidovudin, hvis seponering af et af de aktive indholdsstoffer i Trizivir eller dosisreduktion er påkrævet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Mens det ikke er nødvendigt med dosisjustering af abacavir hos patienter med nedsat nyrefunktion, er koncentrationerne af lamivudin og zidovudin øget hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af nedsat clearance (se pkt. 4.4). Da dosisjustering af disse stoffer kan være påkrævet, anbefales det derfor, at særskilte præparater med abacavir, lamivudin og zidovudin gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min). Læger henvises til produktresuméerne for hvert af disse lægemidler. Trizivir bør ikke gives til patienter med nyresvigt i slutstadiet (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Der foreligger ingen kliniske data for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, hvorfor Trizivir ikke anbefales, medmindre det vurderes nødvendigt. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) er omhyggelig monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmakoncentrationen af abacavir, hvis det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen farmakokinetiske data for patienter over 65 år. Der tilrådes særlig forsigtighed i denne aldersgruppe på grund af aldersbetingede ændringer, såsom den nedsatte nyrefunktion og ændringer i hæmatologiske parametre.

Pædiatrisk population

Trizivirs sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dosisjustering hos patienter med hæmatologiske bivirkninger

Dosisjustering af zidovudin kan være nødvendig, hvis hæmoglobinniveauet falder under 9 g/dl eller 5,59 mmol/l, eller neutrofiltallet falder under $1,0 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.3 og 4.4). Da dosisjustering ikke er mulig med Trizivir, bør der bruges særskilte præparater med abacavir, lamivudin og zidovudin. Læger henvises til produktresuméerne for hvert af disse lægemidler.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

Patienter med nyresvigt i slutstadiet.

På grund af det aktive indholdsstof zidovudin er Trizivir kontraindiceret hos patienter med unormalt lavt neutrofiltal ($< 0,75 \times 10^9/l$) eller unormalt lavt hæmoglobinniveau ($< 7,5$ g/dl eller 4,65 mmol/l) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

De særlige advarsler og forsigtighedsregler, som er relevante for abacavir, lamivudin og zidovudin, er inkluderet i dette afsnit. Der er ingen yderligere relevante forsigtighedsregler eller advarsler for kombinationen Trizivir.

Overfølsomhedsreaktioner (se også pkt. 4.8)

Abacavir er associeret med en risiko for overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8), karakteriseret ved feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer multiorganinvolvering. Der er observeret

overfølsomhedsreaktioner ved brug af abacavir, nogle af livstruende karakter og i sjældne tilfælde dødelige, hvis der ikke gives hensigtsmæssig behandling.

Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er høj hos de patienter, der er bærer af HLA-B*5701-allel. Derimod er frekvensen af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir rapporteret med lavere frekvens hos patienter, der ikke er bærer af dette allel.

Derfor bør følgende overholdes:

- HLA-B*5701-status skal altid være dokumenteret før initiering af behandling
- Trizivir bør aldrig anvendes til patienter med positiv HLA-B*5701-status, ej heller til patienter med negativ HLA-B*5701-status med tidligere mistanke om en overfølsomhedsreaktion over for et behandlingsregime indeholdende abacavir (f.eks. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Trizivir skal seponeres uden forsinkelse**, selv hos patienter uden HLA-B*5107 allel, hvis der opstår mistanke om en overfølsomhedsreaktion. Forsinkelse i seponering af Trizivir efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende situation.
- Efter seponering af Trizivir grundet formodet overfølsomhedsreaktion må behandling med Trizivir **eller andre lægemidler, som indeholder abacavir** (f.eks. Kivexa, Ziagen, Triumeq), **aldrig genoptages**.
- Genoptagelse af behandling med præparater indeholdende abacavir efter en formodet overfølsomhedsreaktion over for abacavir kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer inden for timer. Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og død.
- For at undgå genoptagelse af abacavir-behandling bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe deres resterende Trizivir-tabletter.

Klinisk beskrivelse af overfølsomhedsreaktion over for abacavir

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir er karakteriseret gennem kliniske studier og via *post marketing follow-up*. Symptomerne fremkom normalt indenfor de første seks uger (mediantid til debut var 11 dage) efter behandlingsstart med abacavir, **selvom disse reaktioner kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen**.

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner over for abacavir omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og symptomer observeret som en del af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*) og inkluderer luftvejssymptomer og gastrointestinale symptomer.

Disse symptomer kan føre til fejldiagnosticering af overfølsomhed som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, faryngitis) eller gastroenteritis.

Symptomerne i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. Symptomerne bedres sædvanligvis ved seponering af abacavir.

I sjældne tilfælde oplever patienter, der er stoppet behandling med abacavir af andre grunde end symptomer på en overfølsomhedsreaktion, også livstruende reaktioner indenfor timer efter genoptagelse af abacavir-behandling (se pkt. 4.8 *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*). Genstart af abacavir hos disse patienter skal foregå under omstændigheder, hvor medicinsk assistance er let tilgængelig.

Laktacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktacidose, sædvanligvis i forbindelse med hepatomegali med fedtinfiltration ved brug af zidovudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatæmi) omfatter lette fordøjelsessymptomer (kvalme, opkastning og abdominalsmerter), uspecifik utilpashed, appetitløshed, vægttab, respiratoriske symptomer (hurtigt åndedræt og/eller dybe indåndinger) eller neurologiske symptomer (herunder muskelsvaghed).

Laktacidose har en høj dødelighed og kan være forbundet med pancreatitis, leversvigt eller nyresvigt.

Laktacidose opstod almindeligvis efter få eller flere måneders behandling.

Behandling med zidovudin bør stoppes i tilfælde af symptomatisk hyperlaktatæmi og metabolisk acidose/laktacidose, fremadskridende hepatomegali eller hurtigt stigende aminotransferaseniveauer.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af zidovudin til patienter (specielt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdomme og fedtinfiltration på leveren (herunder visse typer lægemidler og alkohol). Patienter med hepatitis C, som er i behandling med alfa interferon og ribavirin, kan være specielt udsatte.

Patienter, der er i risikogruppen, skal følges tæt.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanalogue *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin er blevet forbundet med tab af subkutan fedt, hvilket er blevet kædet sammen med mitokondriel toksicitet. Incidensen og sværhedsgraden af lipoatrofi er relateret til kumulativ eksponering. Tab af fedt er mest tydeligt i ansigtet og på lemmer og balder og er muligvis ikke reversibelt, hvis der skiftes til en zidovudin-fri behandling. Patienter skal undersøges regelmæssigt for tegn på lipoatrofi under behandling med zidovudin og lægemidler, som indeholder zidovudin (Combivir og Trizivir). Hvis der er mistanke om lipoatrofi, skal behandlingen skiftes til et andet regime.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Hæmatologiske bivirkninger

Anæmi, neutropeni og leukopeni (som regel sekundært til neutropeni) kan forventes at forekomme hos patienter, der behandles med zidovudin. Det ses hyppigere ved høje doser zidovudin (1.200 - 1.500 mg/dag) og hos patienter med dårlig knoglemarvsreserve forud for behandlingen, særligt ved fremskreden hiv-infektion. Hæmatologiske parametre bør derfor monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3) hos patienter i behandling med Trizivir. Disse hæmatologiske påvirkninger observeres sædvanligvis først efter 4 til 6 ugers behandling. Hos patienter med fremskreden symptomatisk hiv-sygdom anbefales det generelt, at der tages blodprøver mindst hver anden uge i de første 3 måneder af behandlingen og derefter mindst en gang om måneden.

Hos patienter med hiv-infektion i tidligt stadium er hæmatologiske bivirkninger sjældne. Blodprøver kan derfor tages sjældnere, afhængigt af patientens almene tilstand, f.eks. med 1-3 måneders mellemrum. Yderligere kan dosisjustering af zidovudin være nødvendig, hvis der opstår svær anæmi eller myelosuppression under behandling med Trizivir eller hos patienter med forudeksisterende knoglemarvspåvirkning f.eks. hæmoglobin < 9 g/dl (5,59 mmol/l) eller neutrofiltal < $1,0 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2). Da dosisjustering af Trizivir ikke er mulig, bør der anvendes særskilte præparater med zidovudin, abacavir og lamivudin. Læger henvises til produktinformationen for hvert af disse lægemidler.

Pancreatitis

Der er set sjældne tilfælde af pancreatitis hos patienter i behandling med abacavir, lamivudin og zidovudin. Det er dog usikkert, om tilfældene skyldtes behandling med disse lægemidler eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med Trizivir bør stoppes omgående, hvis der opstår kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratoriefund, som tyder på udvikling af pancreatitis.

Leversygdomme

Hvis lamivudin anvendes samtidigt til behandling af såvel hiv som hepatitis B-virus (HBV) infektion, kan der findes yderligere information i produktresumeeet for Zeffix vedrørende behandling af hepatitis B med lamivudin.

Sikkerheden og effekten af Trizivir er ikke klarlagt hos patienter med underliggende leversygdomme. Trizivir anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler, henvises til den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Hvis behandlingen med Trizivir afbrydes hos hiv-patienter med HBV, bør der foretages periodisk monitorering af både leverfunktionen og markører for HBV-replikationen, idet seponeringen af lamivudin kan medføre akut forværring af hepatitis (se produktresumeeet for Zeffix).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter bør kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør af behandlingen overvejes.

Hiv-patienter co-inficeret med hepatitis B eller C

På grund af en øget risiko for anæmi bør ribavirin og zidovudin ikke anvendes samtidig (se pkt. 4.5).

Børn og unge

Da de tilgængelige data er utilstrækkelige, anbefales brugen af Trizivir ikke til børn eller unge. Det kan være særligt vanskeligt at identificere overfølsomhedsreaktioner i denne patientpopulation.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Opportunistiske infektioner

Patienter bør orienteres om, at Trizivir eller anden antiretroviral behandling ikke helbreder hiv-infektionen, og at de stadig kan få opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen. Patienter bør derfor fortsat følges tæt af læger med erfaring i behandling af disse sygdomme, som ledsager hiv.

Kardiovaskulære hændelser

Selvom tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinerings af Trizivir bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi). Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet ved behandling af patienter med høj kardiovaskulær risiko.

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Trizivir, kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner Trizivir med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især forekom hos <1 % af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (som gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Trizivir, bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis der opstår ny eller forværret neutropeni eller anæmi, er en dosisjustering af lamivudin indiceret, i henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med Trizivir. Der bør ophøres med Trizivir og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Interaktion med lægemidler

Der er indtil nu utilstrækkelige data om effekten og sikkerheden ved Trizivir givet sammen med non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI'er) eller proteasehæmmere (PI'er) (se pkt. 5.1).

Trizivir må ikke tages sammen med andre lægemidler indeholdende lamivudin eller lægemidler indeholdende emtricitabin.

Samtidig anvendelse af stavudin og zidovudin frarådes (se pkt. 4.5).

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trizivir indeholder abacavir, lamivudin og zidovudin, og derfor er interaktioner, påvist individuelt for disse, relevante for Trizivir. Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk signifikante interaktioner mellem abacavir, lamivudin og zidovudin.

Abacavir metaboliseres via UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymet og alkoholdehydrogenase. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer eller -hæmmere eller af forbindelser, der elimineres via alkoholdehydrogenase, kan ændre eksponeringen over for abacavir. Zidovudin metaboliseres primært via UGT-enzymet. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer eller -hæmmere kan ændre eksponeringen over for zidovudin. Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af organisk kation transportører (OCT'er). Samtidig administration af lamivudin og hæmmere af organisk kation transportører kan muligvis øge eksponeringen over for lamivudin.

Abacavir, lamivudin og zidovudin bliver ikke metaboliseret signifikant af cytokrom P₄₅₀-enzymet (såsom CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6), og de inducerer heller ikke dette enzymesystem. Lamivudin og zidovudin hæmmer ikke cytokrom P₄₅₀-enzymet. Abacavir viser begrænset potentiale til at hæmme metabolisme medieret af CYP3A4 og har vist sig *in vitro* ikke at hæmme CYP2C9 eller CYP2D6 enzymet. *In vitro* undersøgelser har vist, at abacavir har potentiale til at hæmme cytokrom P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1).

Der er derfor ringe risiko for interaktioner med antiretrovirale proteasehæmmere, non-nukleosider og andre lægemidler, som metaboliseres af væsentlige P₄₅₀-enzymet.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Listen nedenfor bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middellændring (%) (Mulig mekanisme)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
Didanosin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Didanosin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Didanosin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Stavudin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Samtidig anvendelse frarådes.
Stavudin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Stavudin / zidovudin	<i>In vitro</i> antagonisme af anti-hiv-aktivitet mellem stavudin og zidovudin kan resultere i nedsat virkning af begge lægemidler.	
LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER		
Atovaquon / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke.
Atovaquon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Atovaquon / zidovudin (750 mg 2 gange daglig med mad / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 33 % Atovaquon: AUC ↔	
Clarithromycin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Administration af Trizivir og clarithromycin skal ske med mindst 2 timers interval
Clarithromycin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Clarithromycin / zidovudin (500 mg 2 gange daglig / 100 mg hver 4. time)	Zidovudin: AUC ↓ 12 %	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig for Trizivir, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Når samtidig behandling med sulfa/trim er påkrævet, bør patienten monitoreres klinisk. Høje doser af trimethoprim/sulfamethoxazol til behandling af <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PCP) og toksoplasmose er ikke undersøgt og bør undgås.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / lamivudin (160 mg / 800 mg én gang daglig i 5 dage / 300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hæmning af organisk kation transportører)	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
LÆGEMIDLER MOD SVAMPEINFEKTIONER		
Fluconazol / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Fluconazol / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Fluconazol / zidovudin (400 mg én gang daglig / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 74 % (Hæmning af UGT)	
ANTIMYKOTIKA		
Rifampicin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Rifampicin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Rifampicin / zidovudin (600 mg én gang daglig / 200 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↓ 48 % (UGT-induktion)	

ANTI-KONVULSIVA		
Phenobarbital / abacavir	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Phenobarbital / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Phenobarbital / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af zidovudin på grund af induktion af UGT.	
Phenytoin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentrationer af abacavir på grund af induktion af UGT.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Phenytoin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Monitorer phenytoinkoncentrationen.
Phenytoin / zidovudin	Phenytoin: AUC ↑↓	
Valproinsyre / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Valproinsyre / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Valproinsyre / zidovudin (250 mg eller 500 mg 3 gange daglig / 100 mg 3 gange daglig)	Zidovudin: AUC ↑ 80 % (Hæmning af UGT)	
ANTI-HISTAMINER (HISTAMIN H₂-RECEPTORANTAGONISTER)		
Ranitidin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Ranitidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineres kun delvist via det renale organisk kation transportsystem.	
Ranitidin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Cimetidin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Cimetidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineres kun delvist via det renale organisk kation transportsystem.	
Cimetidin / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	

CYTOTOKSISKE LÆGEMIDLER		
Cladribin/Lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin.	Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Methadon / abacavir (40-90 mg én gang daglig i 14 dage / 600 mg enkeltdosis, derefter 600 mg 2 gange daglig i 14 dage)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8). Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Re-titrering af methadon kan være nødvendigt i enkelte tilfælde.
Methadon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Methadon / zidovudin (30-90 mg én gang daglig / 200 mg hver 4. time)	Zidovudin: AUC ↑ 43 % Methadon: AUC ↔	
RETINOIDER		
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin) / abacavir	Interaktion ikke undersøgt, men er mulig på grund af fælles eliminationsvej via alkoholdehydrogenase	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin) / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Ingen interaktionsstudier		
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin) / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
URIKOSURISKE LÆGEMIDLER		
Probenecid / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	På grund af begrænsede data kendes den kliniske betydning ikke. Monitorer for tegn på zidovudintoksicitet (se pkt. 4.8).
Probenecid / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Probenecid / zidovudin (500 mg 4 gange daglig / 2 mg/kg 3 gange daglig)	Zidovudin AUC ↑ 106 % (Hæmning af UGT)	
ANDRE		
Ethanol / abacavir (0,7 g/kg enkeltdosis / 600 mg enkeltdosis)	Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ (Hæmning af alkoholdehydrogenase).	Dosisjustering ikke nødvendig.
Ethanol / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Ethanol / zidovudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Sorbitol opløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 %	Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Trizivir sammen med sorbitolholdige lægemidler og andre osmotisk virkende polyalkoholer eller

	C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.
Riociguat / abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af en enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af abacavir / dolutegravir / lamivudin (600 mg / 50 mg / 300 mg én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC _(0-∞) hos frivillige raske.	Riociguat-dosis skal muligvis reduceres. Se produktresuméet for riociguat for dosisanbefalinger.

Forkortelser: ↑ = Stigning; ↓ = Fald; ↔ = Ingen signifikant ændring; AUC = Arealet under kurven koncentration *versus* tid; C_{max} = Maksimalt observeret koncentration; CL/F = Tilsyneladende oral clearance

Der er rapporteret om eksacerbation af anæmi forårsaget af ribavirin, når zidovudin anvendes i et regime til behandling af hiv. Mekanismen bag dette er ukendt. På grund af øget risiko for anæmi bør ribavirin og zidovudin ikke anvendes samtidig (se pkt. 4.4). I allerede eksisterende ART-regimer bør det overvejes at udskifte zidovudin. Dette er særligt vigtigt hos patienter, der tidligere har fået anæmi på grund af zidovudin.

Samtidig behandling, specielt akut behandling, med potentielt nefrotoksiske eller myelosuppressive lægemidler (f.eks. systemisk pentamidin, dapson, pyrimethamin, sulfa/trim, amphotericin B, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin og doxorubicin) kan også øge risikoen for bivirkninger af zidovudin (se pkt. 4.8). Såfremt samtidig behandling med Trizivir og et af disse lægemidler er nødvendig, bør der udvises ekstra omhu med monitorering af nyrefunktion og hæmatologiske parametre, og om nødvendigt bør dosis af ét eller flere af lægemidlerne reduceres.

Begrænsede data fra kliniske studier tyder ikke på en signifikant øget risiko for bivirkninger af zidovudin med sulfa/trim (se oplysningerne ovenfor om interaktioner mellem lamivudin og sulfa/trim), pentamidin som inhalation, pyrimethamin og profylaktiske doser af aciclovir.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Overordnet skal data fra dyreforsøg såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne ved beslutning om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte. Anvendelse af zidovudin hos gravide har, som det er nu, vist, at efterfølgende behandling af nyfødte spædbørn nedsætter hyppigheden af maternal-føtal transmission af hiv. Der findes ingen data fra anvendelse af Trizivir under graviditet. Der foreligger en rimelig datamængde fra gravide, der har fået de aktive indholdsstoffer i kombinationen – abacavir, lamivudin og zidovudin. Disse data indikerer ingen tegn på malformationer (baseret på mere end 300 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester). En stor datamængde fra gravide, der har fået lamivudin eller zidovudin indikerede ingen tegn på malformationer (mere end 3.000 graviditeter, hvor der er forekommet eksponering i første trimester for hvert indholdstof, hvoraf mere end 2.000 graviditeter involverede eksponering over for både lamivudin og zidovudin). Moderate datamængder (mere end 600 graviditeter, hvor der er

forekommet eksponering i første trimester) indikerede ingen tegn på malformationer over for abacavir. Ud fra den begrænsede datamængde forventes ingen malformativ risiko i mennesker.

De aktive indholdsstoffer i Trizivir kan eventuelt hæmme cellulær DNA-replikation. Zidovudin er vist at være carcinogent transplacentalt i ét dyrestudie, og abacavir er vist at være carcinogent i dyremodeller (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med et lægemiddel, der indeholder lamivudin, såsom Trizivir, bør det vurderes, om der er en risiko for recidiv af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Abacavir og dets metabolitter udskilles i mælk hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i human mælk.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder gradvist til et ikke-detekterbart niveau, når det ammede barn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af abacavir og lamivudin hos spædbørn under 3 måneder.

Efter administration af 200 mg zidovudin som enkeltdosis til hiv-smittede kvinder var den gennemsnitlige zidovudin-koncentration den samme i mælk og serum.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

Dyrestudier hos han- og hunrotter har vist, at hverken abacavir, lamivudin eller zidovudin påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3). Hos mænd er zidovudin vist ikke at påvirke spermammængde, morfologi eller motilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen af Trizivir bør overvejes, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner vurderes.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

Der er rapporteret bivirkninger for abacavir, lamivudin og zidovudin anvendt hver for sig eller i kombination til behandling af hiv-sygdom. Da Trizivir indeholder abacavir, lamivudin og zidovudin, kan der forventes de bivirkninger, som er knyttet til hvert af disse stoffer.

Tabel over bivirkninger rapporteret for de enkelte stoffer

Bivirkningerne som er rapporteret for abacavir, lamivudin og zidovudin er vist i tabel 1. De er listet efter organklasse og absolut frekvens. Frekvenser er defineret som meget almindelig (> 1/10), almindelig (> 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (> 1/1.000 til < 1/100), sjældent (> 1/10.000 til <

1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Der skal udvises omhu for at udelukke muligheden for en overfølsomhedsreaktion, hvis nogle af disse symptomer opstår.

Tabel 1: Bivirkninger, som er rapporteret for de individuelle bestanddele af Trizivir.

Abacavir	Lamivudin	Zidovudin
VIGTIGT: Vedrørende oplysninger om overfølsomhed over for abacavir, se beskrivelsen nedenfor under <i>Beskrivelse af udvalgte bivirkninger</i>.		
<i>Blod og lymfesystem</i>		
	<i>Ikke almindelig:</i> Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige) samt thrombocytopeni. <i>Meget sjælden:</i> Ren erythrocyt aplasi.	<i>Almindelig:</i> Anæmi, neutropeni og leukopeni. <i>Ikke almindelig:</i> Thrombocytopeni og pancytopeni med knoglemarvshypoplasi. <i>Sjælden:</i> Ren erythrocyt aplasi. <i>Meget sjælden:</i> Aplastisk anæmi.
Abacavir	Lamivudin	Zidovudin
<i>Immunsystemet</i>		
<i>Almindelig:</i> Overfølsomhed.		
<i>Metabolisme og ernæring</i>		
<i>Almindelig:</i> Appetitmangel. <i>Meget sjælden:</i> Laktacidose	<i>Meget sjælden:</i> Laktacidose	<i>Sjælden:</i> Appetitmangel, laktacidose uden samtidig hypoxæmi.
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		
		<i>Sjælden:</i> Angst og depression.
<i>Nervesystemet</i>		
<i>Almindelig:</i> Hovedpine.	<i>Almindelig:</i> Hovedpine og søvnløshed. <i>Meget sjælden:</i> Perifer neuropati (paræstesi).	<i>Meget almindelig:</i> Hovedpine. <i>Almindelig:</i> Svimmelhed. <i>Sjælden:</i> Søvnløshed, paræstesi, somnolens, mental sløring, kramper.
<i>Hjerte</i>		
		<i>Sjælden:</i> Kardiomyopati.
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		

	<i>Almindelig:</i> Hoste og symptomer fra næsen.	<i>Ikke almindelig:</i> Åndedrætsbesvær. <i>Sjælden:</i> Hoste.
Mave-tarmkanalen		
<i>Almindelig:</i> Kvalme, opkast og diarré. <i>Sjælden:</i> Pancreatitis.	<i>Almindelig:</i> Kvalme, opkast, abdominalsmerter og diarré. <i>Sjælden:</i> Stigninger i serumamylase, pancreatitis.	<i>Meget almindelig:</i> Kvalme. <i>Almindelig:</i> Opkast, abdominalsmerter og diarré. <i>Ikke almindelig:</i> Flatulens. <i>Sjælden:</i> Pigmentering af mundslimhinden, smagsforstyrrelser, dyspepsi, pancreatitis.
Lever og galdeveje		
	<i>Ikke almindelig:</i> Forbigående stigninger i leverenzymmer (ASAT og ALAT). <i>Sjælden:</i> Hepatitis.	<i>Almindelig:</i> Forhøjet indhold af leverenzymmer og bilirubin i blodet. <i>Sjælden:</i> Leversygdomme såsom svær hepatomegali med steatosis.
Abacavir	Lamivudin	Zidovudin
Hud og subkutane væv		
<i>Almindelig:</i> Udslæt (uden systemiske symptomer). <i>Meget sjælden:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse	<i>Almindelig:</i> Udslæt og hårtab.	<i>Ikke almindelig:</i> Udslæt og kløe. <i>Sjælden:</i> Pigmentering af negle og hud, nældefeber og øget svedtendens.
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	<i>Almindelig:</i> Ledsmarter og muskellidelser. <i>Sjælden:</i> Rabdomyolyse.	<i>Almindelig:</i> Muskelsmerter. <i>Ikke almindelig:</i> Myopati.
Nyrer og urinveje		
		<i>Sjælden:</i> Hyppig vandladning.
Det reproduktive system og mammae		
		<i>Sjælden:</i> Gynækomasti.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
<i>Almindelig:</i> Feber, sløvhed og træthed.	<i>Almindelig:</i> Træthed, utilpashed og feber.	<i>Almindelig:</i> Utilpashed. <i>Ikke almindelig:</i> Feber, generaliserede smerter og asteni. <i>Sjælden:</i> Kuldegysninger,

		brystsmerter og influenza-lignende syndrom.
--	--	---

En del af de bivirkninger, der er nævnt i tabellen, er almindelige hos patienter med overfølsomhed over for abacavir (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt). Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje vurderes for at klarlægge, om der er tale om en overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældent rapporteret om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde skal behandling med abacavir ophøre permanent.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed over for abacavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. De er blevet identificeret enten i kliniske studier eller fra postmarketing overvågning. De symptomer, der er rapporteret **hos mindst 10 %** af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, som får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som del af syndromet. Reaktionen uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre vigtige symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller almene symptomer som svær udmatning og utilpashed

<i>Hud</i>	Udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, ulcerationer i munden
<i>Luftvejene</i>	Åndenød, hoste, ondt i halsen, akut respiratorisk distress syndrom, respirationssvigt
<i>Andet</i>	Feber, svær udmatning, utilpashed, ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivitis, anafylaksi
<i>Neurologiske/psykiatriske</i>	Hovedpine, paræstesi
<i>Hæmatologiske</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bugspytkirtel</i>	Forhøjede leverfunktionsprøver, hepatitis, leversvigt
<i>Skeletmuskulatur</i>	Myalgi, sjældent myolyse, artralgi, forhøjet kreatinkinase
<i>Urinvejene</i>	Forhøjet kreatinin, nyresvigt

Symptomer relateret til denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat abacavir-behandling, kan være livstruende og har i sjældne tilfælde været dødelig.

Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage (inden for timer). Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er som regel alvorligere end den initiale reaktion og kan indebære livstruende hypotension og død. Tilsvarende reaktioner er også forekommet i sjældne tilfælde efter genoptagelse af abacavir-behandling hos patienter, der kun havde ét af kernesymptomerne på overfølsomhed (se ovenfor) forud for ophør med abacavir-behandling. I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner rapporteret hos patienter, der har genoptaget behandlingen, og som ikke havde haft nogen forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (f.eks. patienter, som tidligere ansås for at være abacavir-tolerante).

Hæmatologiske bivirkninger ved zidovudin

Anæmi, neutropeni og leukopeni forekom hyppigere ved højere doser (1.200 - 1.500 mg/dag) og hos patienter med fremskreden hiv-infektion (specielt ved ringe knoglemarvsreserve forud for behandlingen), og især hos patienter med CD4-celletal under 100/mm³. Dosisreduktion eller seponering af behandling kan blive nødvendig (se pkt. 4.4). Anæmien kan nødvendiggøre transfusioner.

Forekomsten af neutropeni var ligeledes øget hos de patienter, hvis neutrofilital, hæmoglobinniveau og serumniveau af vitamin B₁₂ var lavt ved starten af behandlingen med zidovudin.

Laktacidose

Behandling med zidovudin har været forbundet med tilfælde af laktacidose, undertiden fatal, i forbindelse med svær hepatomegali med fedtinfiltration (se pkt. 4.4).

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin er blevet forbundet med tab af subkutan fedt, hvilket er mest tydeligt i ansigtet, på lemmer og på balder. Patienter, der behandles med Trizivir, skal jævnligt undersøges og udspørges for tegn på lipoatrofi. Hvis der ses udvikling af lipoatrofi, bør behandlingen med Trizivir ikke fortsættes (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring om overdosering med Trizivir. Der er ikke iagttaget særlige tegn eller symptomer efter akut overdosering med abacavir, zidovudin eller lamivudin udover dem, der er nævnt under bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt det ikke er undersøgt. Hæmodialyse og peritonealdialyse synes at have begrænset effekt på udskillelsen af zidovudin, men øger udskillelsen af glucuronidmetabolitten. Det vides ikke, om abacavir kan fjernes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation

Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, komb. ATC-kode: J05A R04.

Virkningsmekanisme

Abacavir, lamivudin og zidovudin er alle NRTI'er og er potente selektive hæmmere af hiv-1 og hiv-2. Alle tre lægemidler metaboliseres sekventielt af intracellulære kinaser til det respektive 5'-triphosphat (TF). Lamivudin-TF, carbovir-TF (den aktive triphosphatform af abacavir) og zidovudin-TF er substrater for og kompetitive hæmmere af hiv revers-transkriptase (RT). Imidlertid udøves den væsentligste antivirale aktivitet gennem inkorporering af monophosphatformen i den virale DNA-kæde, hvorved kædedannelsen afsluttes. Abacavir-, lamivudin- og zidovudin-triphosphat har signifikant mindre affinitet til værtscelle DNA-polymeraser.

Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin og nevirapin). Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved zidovudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: didanosin og interferon-alfa). Abacavirs antivirale aktivitet i cellekulturer blev ikke antagoniseret ved kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) didanosin, emtricitabin, stavudin eller tenofovir, non-nukleosid revers transkriptasehæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

In vitro-resistens

hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184I- eller, hvad der er mere almindeligt, M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral RT.

Der er påvist abacavir-resistente isolater af hiv-1 *in vitro*, som er forbundet med specifikke genotypeforandringer i RT-codonregionen (codoner M184V, K65R, L74V og Y115F). Viral resistens over for abacavir udvikles relativt langsomt *in vitro* og kræver multiple mutationer for at nå en klinisk relevant stigning i EC₅₀ i forhold til vildtype virus.

In vivo-resistens (behandlingsnaive patienter)

M184V- eller M184I-varianterne opstår hos hiv-1-positive patienter, der behandles med lamivudinholdige antiretrovirale. De fleste patienter, som oplever virologisk svigt under en abacavir behandling i et pivotalt klinisk studie med Combivir (fastdosiskombination med lamivudin og zidovudin), viste enten ingen NRTI-relaterede ændringer i forhold til baseline (15 %) eller kun M184V- eller M184I-mutationer (78 %). Den generelle forekomst af M184V eller M184I var høj (85 %), mens L74V-, K65R- og Y115F-mutationerne ikke blev påvist (se tabel). Thymidinanaloge mutationer (TAM'er), som ses med zidovudin, blev også påvist (8 %).

Behandling	Abacavir + Combivir
Antal forsøgspersoner	282
Antal virologiske svigt	43
Antal genotyper i behandling	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAM'er¹	3 (8 %)

1. Antal forsøgspersoner med ≥ 1 TAM

TAM'er kan opstå, når thymidinanaloger anvendes sammen med abacavir. I en metaanalyse med seks kliniske studier sås ingen TAM'er i behandlingsregimerne med abacavir uden zidovudin (0/127), men der blev påvist TAM'er i behandlingsregimerne indeholdende abacavir og thymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %). Når behandlingen blev suppleret med ZDV blev forekomsten af L74V og K65R reduceret (K65R: uden ZDV: 13/127, 10 %; med ZDV: 1/86, 1 %; L74V: uden ZDV: 51/127, 40 %; med ZDV: 2/86, 2 %).

In vivo-resistens (behandlingserfarne patienter)

M184V- eller M184I-varianterne opstår hos hiv-1-positive patienter, der er behandlet med lamivudinholdige antiretroviraler og giver høj resistens over for lamivudin. Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro*-data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner. Behandling med andre NRTI'er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er. Tilstedeværelsen af TAM'er giver ligeledes resistens over for ZDV.

Der er påvist klinisk signifikant reduktion af følsomhed over for abacavir i kliniske isolater fra patienter med ukontrolleret virusreplikation, som tidligere er behandlet med, og nu er resistente over for, andre nukleosidhæmmere. I en metaanalyse med fem kliniske studier blev abacavir tilføjet for at intensivere behandlingen. 123 (74 %) ud af de 166 forsøgspersoner havde M184V/I, 50 (30 %) havde T215Y/F, 45 (27 %) havde M41L, 30 (18 %) havde K70R og 25 (15 %) havde D67N. K65R blev ikke fundet, og L74V og Y115F forekom sjældent (≤ 3 %). Den logistiske regressionsmodel for den prædiktive værdi af genotype (justeret for baseline-plasma hiv-1-RNA [vRNA], CD4+-celletal, antal og varighed af tidligere antiretrovirale behandlinger) viste, at tilstedeværelsen af 3 eller flere NRTI-resistens-forbundne mutationer var forbundet med nedsat respons i uge 4 ($p = 0,015$) eller 4 eller flere mutationer ved median uge 24 ($p \leq 0,012$). Ydermere kan 69-indsættelseskomplekset eller Q151M-mutationen, sædvanligvis fundet i kombination med A62V, V75I, F77L og F116Y, forårsage et højt niveau af resistens over for abacavir.

Revers transkriptase-mutation ved baseline	Uge 4 (n = 166)		
	n	Median ændring vRNA (log ₁₀ c/ml)	Procent med < 400 kopier pr. ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
En NRTI-mutation	82	-0,72	65 %
To NRTI-forbundne mutationer	22	-0,82	32 %
Tre NRTI-forbundne mutationer	19	-0,30	5 %
Fire eller flere NRTI-forbundne mutationer	28	-0,07	11 %

Fænotyperesistens og krydsresistens

Fænotyperesistens over for abacavir kræver M184V med mindst en anden abacavir-mutation eller M184V med flere TAM'er. Fænotypisk krydsresistens over for andre NRTI'er med kun M184V- eller M184I-mutationen er begrænset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir fastholder deres antiretrovirale aktiviteter mod sådanne hiv-1-varianter. Tilstedeværelsen af M184V sammen med K65R giver mulighed for krydsresistens mellem abacavir, tenofovir, didanosin og lamivudin. Ligeledes kan tilstedeværelsen af M184V sammen med L74V være årsag til krydsresistens mellem abacavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelsen af M184V sammen med Y115F kan være årsag til

krydsresistens mellem abacavir og lamivudin. Gældende resistens-algoritmer kan vejlede om hensigtsmæssig brug af abacavir.

Krydsresistens mellem abacavir, lamivudin eller zidovudin og antiretroviraler fra andre grupper, f.eks. PI'er eller NNRTI'er, er usandsynlig.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kombinationen af abacavir, lamivudin og zidovudin er i ét randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret klinisk studie sammenlignet med kombinationen af indinavir, lamivudin og zidovudin hos behandlingsnaive patienter. På grund af den høje andel af tidligt ophør (42 % af patienterne var stoppet med randomiseret behandling senest i uge 48) kan der ikke drages nogen definitiv konklusion med hensyn til ækvivalensen mellem behandlingsregimerne ved uge 48. Skønt en lignende antiviral effekt fandtes mellem regimerne med abacavir og indinavir, hvad angår andelen af patienter med udetekterbar virusbyrde (≤ 400 kopier/ml; "intention to treat"-analyse (ITT) på 47 % *versus* 49 %; analyse af behandlede (AB) på 86 % *versus* 94 % for kombinationerne med henholdsvis abacavir og indinavir), var resultaterne til fordel for kombinationen med indinavir, særligt hos undergruppen af patienter med høj virusbyrde (udgangsværdi > 100.000 kopier/ml; ITT på 46 % *versus* 55 %; AB på 84 % *versus* 93 % for henholdsvis abacavir og indinavir).

ACTG5095 var et randomiseret (1:1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 1147 antiretrovirale naive hiv-1-inficerede voksne, som sammenlignede tre behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abacavir (ABC) og efavirenz (EFV) *versus* ZDV/3TC/EFV *versus* ZDV/3TC/ABC. Ved en middelvurdering efter 32 uger blev 3-stofskombinationen af de tre nucleosider ZDV/3TC/ABC påvist at være virologisk inferior til de to andre behandlingsregimer uanset baseline for den virale påvirkning ($<$ eller > 100.000 kopier/ml). Hos 26 % af patienterne, der fik ZDV/3TC/ABC-kombinationen, var der manglende virologisk effekt (hiv-RNA > 200 kopier/ml), mens det tilsvarende var 16 % for ZDV/3TC/EFV og 13 % for 4-stofkombinationen. Ved uge 48 var andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml 63 %, 80 % og 86 % for henholdsvis ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV og ZDV/3TC/ABC/EFV. Data- og sikkerhedsmonitoreringskomitéen for studiet stoppede behandlingsarmen med ZDV/3TC/ABC baseret på den højere andel af patienter med virologiske svigt. De resterende arme fortsatte i den blinde form. Ved en middelvurdering efter 144 uger blev 25 % af patienterne i behandling med ZDV/3TC/ABC/EFV og 26 % af patienterne i behandling med ZDV/3TC/EFV kategoriseret som havende virologisk svigt. Der var ingen signifikant forskel i tiden indtil første virologiske svigt ($p=0,73$; log-rank test) mellem de to arme. Tilføjes af ABC til ZDV/3TC/EFV forbedrede ikke signifikant effekten i dette studie.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svigt (hiv-RNA > 200 kopier/ml)	32 uger	26 %	16 %	13 %
	144 uger	-	26 %	25 %
Virologisk succes (48 ugers hiv-RNA < 50 kopier/ml)		63 %	80 %	86 %

Blandt patienter uden tidligere antiretroviral behandling, som fik en kombination af abacavir, lamivudin, zidovudin og efavirenz i et lille igangværende åbent pilotstudie, var andelen med udetekterbar virusbyrde (< 400 kopier/ml) ca. 90 %, heraf 80 % med < 50 kopier/ml efter 24 ugers behandling.

På nuværende tidspunkt er der ingen data om anvendelsen af Trizivir hos tidligere massivt behandlede patienter, patienter med manglende effekt af andre behandlinger eller patienter med fremskreden sygdom (CD4-celletal < 50 celler/mm³).

Fordelen ved denne nukleosidkombination hos tidligere massivt behandlede patienter vil afhænge af arten og varigheden af den forudgående behandling, som eventuelt har selekteret for hiv-1-varianter med krydsresistens over for abacavir, lamivudin og zidovudin.

Der er indtil nu utilstrækkelige data om effekten og sikkerheden ved Trizivir givet sammen med NNRTI'er eller PI'er.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Abacavir, lamivudin og zidovudin absorberes hurtigt og godt fra mave-tarmkanalen efter oral administration. Den absolutte orale biotilgængelighed af abacavir, lamivudin og zidovudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 %, 80-85 % og 60-70 %.

I et farmakokinetisk studie hos hiv-1 inficerede patienter var de farmakokinetiske steady state parametre af abacavir, lamivudin og zidovudin ens, når der blev givet enten Trizivir alene eller en kombination af kombinationspræparatet lamivudin/zidovudin og abacavir. Værdierne svarede til dem, der blev målt i bioækvivalensstudiet med Trizivir hos raske frivillige.

Et bioækvivalensstudie sammenlignede Trizivir med abacavir 300 mg, lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg givet sammen. Desuden blev indvirkningen af mad på hastigheden og omfanget af absorptionen undersøgt. Trizivir viste sig at være bioækvivalent med abacavir 300 mg, lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg givet som særskilte tabletter med hensyn til $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} . Fødeindtagelse nedsætter absorptionshastigheden af Trizivir (let nedsat C_{max} (i gennemsnit 18-32 %) og øger t_{max} (ca. 1 time), men ikke omfanget af absorptionen ($AUC_{0-\infty}$). Disse ændringer betragtes ikke som klinisk relevante, og der anbefales ingen føderestriktioner for anvendelse af Trizivir.

Ved terapeutiske doser (en Trizivir tablet 2 gange daglig) hos patienter er den gennemsnitlige (CV) steady state C_{max} i plasma for abacavir, lamivudin og zidovudin henholdsvis 3,49 µg/ml (45 %), 1,33 µg/ml (33 %) og 1,56 µg/ml (83 %). Tilsvarende C_{min} -værdier er 0,14 µg/ml (70 %) for lamivudin og 0,01 µg/ml (64 %) for zidovudin. C_{min} kunne ikke fastlægges for abacavir. Den gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer er for abacavir, lamivudin og zidovudin henholdsvis 6,39 µg · h/ml (31 %), 5,73 µg · h/ml (31 %) og 1,50 µg · h/ml (47 %).

Der fandtes en beskeden stigning i C_{max} (28 %) for zidovudin, når det blev givet sammen med lamivudin, men den samlede eksposition (AUC) var dog ikke ændret signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på farmakokinetikken af lamivudin. Der ses en påvirkning af abacavir på zidovudin (C_{max} nedsat med 20 %) og på lamivudin (C_{max} nedsat med 35 %).

Distribution

I studier med intravenøst administreret abacavir, lamivudin og zidovudin var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen henholdsvis 0,8, 1,3 og 1,6 l/kg. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til det væsentligste plasmaprotein albumin (< 36 % til serumalbumin *in vitro*). Zidovudins plasmaproteinbinding er 34 % til 38 %. *In vitro*-studier for plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Dette indikerer, at sandsynligheden for interaktioner med andre lægemidler ved fortrængning af plasmaproteinbinding er lille.

Interaktioner, der involverer fortrængning af bindingssted, forventes ikke med Trizivir.

Data viser, at abacavir, lamivudin og zidovudin penetrerer centralnervesystemet (CNS) og når ud i cerebrospinalvæsken (CSF). 2-4 timer efter oral administration var det gennemsnitlige forhold mellem koncentrationerne af lamivudin og zidovudin i CSF og serum henholdsvis ca. 0,12 og ca. 0,5. Det sande omfang af penetrationen af lamivudin til CNS og sammenhængen med klinisk effekt kendes ikke.

Studier med abacavir viser et fordelingsforhold mellem CSF og plasma-AUC på mellem 30 og 44 %. De observerede værdier for maksimale plasmakoncentrationer er 9 gange større end IC₅₀ for abacavir, som er 0,08 µg/ml eller 0,26 µM, når der gives 600 mg abacavir 2 gange daglig.

Biotransformation

Metabolisme af lamivudin er en mindre eliminationsvej. Lamivudin udskilles hovedsageligt ved renal ekskretion af uomdannet lamivudin. Sandsynligheden for metaboliske lægemiddelinteraktioner med lamivudin er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmabinding.

5'-glucuronidet af zidovudin er hovedmetabolitten i både plasma og urin og udgør ca. 50-80 % af den administrerede dosis, som elimineres ved renal ekskretion. 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT) er identificeret som en metabolit af zidovudin efter intravenøs administration.

Abacavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrerne. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glucuronidering at danne 5'-carboxylsyre og 5'-glucuronid, som udgør ca. 66 % af dosen udskilt i urinen.

Elimination

Den observerede elimineringshalveringstid af lamivudin er 18 til 19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg; overvejende ved renal clearance (> 70 %) via organisk kation-transportssystemet. Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Til patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml/minut er dosisreduktion påkrævet (se pkt. 4.2).

I studier med intravenøst administreret zidovudin var den terminale middel plasmahalveringstid 1,1 time, og den gennemsnitlige systemiske clearance var 1,6 l/time/kg. Den renale clearance af zidovudin er beregnet til 0,34 l/time/kg, hvilket tyder på glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion i nyrerne. Koncentrationen af zidovudin er øget hos patienter med fremskreden nyresvigt.

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Der er ingen betydende akkumulering af abacavir efter multiple orale doser af abacavir 300 mg 2 gange daglig. Elimination af abacavir sker via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse af metabolitterne primært i urinen. Metabolitterne og uomdannet abacavir i urinen udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir, resten elimineres i fæces.

Særlige patientpopulationer

Nedsat leverfunktion

Der foreligger farmakokinetiske data separat for abacavir, lamivudin og zidovudin. Begrænsede data fra patienter med cirrose tyder på, at der kan forekomme akkumulering af zidovudin hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af nedsat glucuronidering. Data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at farmakokinetikken af lamivudin ikke påvirkes signifikant ved dysfunktion af leveren.

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Abacavirs farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik en enkelt dosis på 600 mg; den mediane (interval) AUC var 24,1 (10,4 - 54,8) mikrog·time/ml. Resultaterne viste, at abacavirs AUC i gennemsnit (90 % CI) steg 1,89 gange (1,32 - 2,70), og abacavirs halveringstid steg 1,58 gange (1,22 - 2,04). En definitiv anbefaling for dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion kan derfor ikke gives på grund af en betydelig variation i eksponeringen af abacavir i denne patientpopulation. Baseret på data fra abacavir, anbefales Trizivir ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Den observerede elimineringshalveringstid af lamivudin er 5 til 7 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/time/kg, overvejende ved renal clearance (> 70 %) via organisk kation-transportsystemet. Studier af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at eliminationen af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens.

I studier med intravenøst administreret zidovudin var den terminale middel plasmahalveringstid 1,1 time, og den gennemsnitlige systemiske clearance var 1,6 l/time/kg. Den renale clearance af zidovudin er beregnet til 0,34 l/time/kg, hvilket tyder på glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion i nyrerne. Koncentrationen af zidovudin er øget hos patienter med fremskreden nyresvigt.

Abacavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresvigt svarer til den hos patienter med normal nyrefunktion, derfor er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Da dosisjustering af lamivudin og zidovudin kan være påkrævet, anbefales det, at der gives særskilte præparater med abacavir, lamivudin og zidovudin til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min). Trizivir er kontraindiceret til patienter med nyresvigt (se pkt. 4.3).

Ældre

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter over 65 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ingen tilgængelige data om behandling med kombinationen abacavir, lamivudin og zidovudin hos dyr. De klinisk relevante toksikologiske virkninger af disse tre lægemidler er anæmi, neutropeni og leukopeni.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Hverken abacavir, lamivudin eller zidovudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro* test med celler fra pattedyr, såsom i lymfetesten udført på mus.

Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer op til 40-50 gange højere end kliniske plasmakoncentrationer. Zidovudin viste clastogen effekt i mikronukleusforsøg hos mus og rotter efter gentagen oral dosering. Lymfocytter i perifert blod fra aids-patienter (acquired immune deficiency syndrome) i behandling med zidovudin har ligeledes vist højere hyppighed af kromosombrud.

Et pilotstudie har vist, at zidovudin findes i leukocyt-nuklear DNA hos voksne, herunder hos gravide, i behandling med zidovudin for hiv-1-infektion eller som forebyggelse af smitte fra mor til barn. Zidovudin fandtes også i DNA fra leukocytter i navlestrengen hos børn af mødre behandlet med zidovudin. Et transplacental genotoksicitetsstudie udført på aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* udsættes for kombinationsbehandlingen, opretholdt et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i multiple føtale organer, og udviste også tegn på kortere telomere end dem der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Abacavir har et svagt potentiale for at forårsage kromosomskader både *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer. Derfor skal enhver potentiel risiko for mennesker afvejes mod de forventede fordele af behandlingen.

Den potentielle karcinogenicitet af en kombination af abacavir, lamivudin og zidovudin er ikke undersøgt. I langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus efter oral dosering viste lamivudin intet karcinogent potentiale. Der blev observeret sent forekommende tumorer i vaginalt epitel hos mus og rotter i orale karcinogenicitetsstudier med zidovudin. Et efterfølgende intravaginal

karcinogenicitetsstudie bekræftede hypotesen om, at de vaginale tumorer hos gnaverne var resultatet af længerevarende lokal eksponering af det vaginale epitel med høje koncentrationer af uomdannet zidovudin i urin. Der blev ikke observeret andre zidovudinrelaterede tumorer hos begge køn af begge arter.

Derudover er der gennemført to transplacentale karcinogenicitetsstudier hos mus. I et studie, gennemført af US National Cancer Institute, blev zidovudin givet i maksimalt tolererede doser til drægtige mus fra 12. til 18. gestationsdag. Et år efter fødslen var der en øget forekomst af tumorer i lunger, lever og hunlige reproduktionsorganer hos afkommet, som var udsat for de højeste doseringsniveauer (420 mg/kg kropsvægt ved termin).

I et andet studie blev der givet zidovudin i doser op til 40 mg/kg i 24 måneder til mus, hvor eksponeringen startede prænatalt på 10. gestationsdag. De behandlingsrelaterede fund begrænsede sig til sent forekommende tumorer i vaginalt epitel. Såvel incidensen som tidspunktet for fremkomsten svarede til fundene i det orale standard karcinogenicitetsstudie. Det andet studie frembragte således ingen tegn på, at zidovudin optræder som transplacental karcinogen.

Det konkluderes, at mens den øgede forekomst af tumorer i det første transplacentale karcinogenicitetsstudie repræsenterer en hypotetisk risiko, bør dette afvejes mod den beviste terapeutiske fordel.

Karcinogenicitetsstudier af oralt administreret abacavir hos mus og rotter viste en stigning i forekomsten af ond- og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i klitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter, hos hanrotterne i thyroidekirtlen og i leveren, urinblæren, lymfekirtlerne og i underhuden hos hunrotter.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der var ingen effekt hos mus og rotter svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker i behandling.

Selvom den kliniske relevans af disse fund er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele.

Toksicitet ved gentagen dosering

I toksikologiske studier blev det påvist, at abacavir øgede levervægten hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette er ukendt. Kliniske studier viser ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i to år. Den systemiske eksponering svarede til 7-24 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans er endnu ikke fastlagt.

Reproduktionstoksicitet

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men der var tegn på en øget forekomst af tidlig fosterdød hos kaniner ved relativt lave systemiske koncentrationer sammenlignelige med dem, der opnås hos mennesker. En tilsvarende effekt sås ikke hos rotter selv ved meget høje systemiske koncentrationer.

Zidovudin havde en lignende effekt hos begge arter, men kun ved meget høje systemiske koncentrationer. Zidovudin resulterede i en øget forekomst af misdannelser, når det blev givet til rotter under organogenesen i doser, som var toksiske for moderdyrene, men der blev ikke observeret tegn på føtale afvigelser ved lavere doser.

Abacavir viste toksicitet over for embryoner og fostre hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund omfattede nedsat fostervægt, føtale ødemer og en øgning i skeletale variationer/misdannelser, tidlig intrauterin død og dødfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til abacavirs potentielle teratogenicitet på grundlag af denne embryo-føtale toksicitet.

Et fertilitetsstudie udført i rotter har vist, at abacavir ikke havde effekt på hanlig eller hunlig fertilitet. Tilsvarende havde hverken lamivudin eller zidovudin nogen effekt på fertiliteten. Zidovudin har ikke vist sig at påvirke antallet, morfologien og bevægeligheden af spermatozoer hos mænd.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose,
natriumstivelsesglycolat (type A),
magnesiumstearat.

Tabletovertræk:

Opadry Green 03B11434 som indeholder: Hypromellose, titandioxid, polyethylenglycol, indigocarmin aluminiumslak, gult jernoxid.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Trizivir tabletter findes i uigennemsigtige, hvide PCTFE/PVC-Al-blisterpakninger eller børnesikrede folie PVC/PCTFE/PVC-Al/papir-blisterpakninger med 60 tabletter, eller børnesikrede HDPE-beholdere med 60 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/156/002 – PCTFE/PVC-Al-blisterpakning (60 tabletter)
EU/1/00/156/003 – Beholder (60 tabletter)
EU/1/00/156/004 – PVC/PCTFE/PVC-Al/papir-blisterpakning (60 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. december 2000

Dato for seneste fornyelse: 29. november 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig for batchfrigivelse

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polen

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKARTON 60 FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
abacavir/lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder:
abacavir 300 mg (som sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på
overfølsomhedsreaktioner.

“Træk her” (med oplysningskort vedhæftet)

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-Al
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-Al/papir

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

trizivir

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg
abacavir/lamivudin/zidovudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER 60 FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
abacavir/lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder:
abacavir 300 mg (som sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på
overfølsomhedsreaktioner.

“Træk her” (med oplysningskort vedhæftet)

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/156/003

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

trizivir

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER 60 FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
abacavir/lamivudin/zidovudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder:
abacavir 300 mg (som sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/156/003

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

TRIZIVIR TABLETTER OPLYSNINGSKORT (blisterpakning og tabletkholder)

SIDE 1

<p style="text-align: center;">VIGTIGT - OPLYSNINGSKORT TRIZIVIR (abacavirsulfat / lamivudin / zidovudin) tabletter Hav altid dette kort med dig</p>
--

Da Trizivir indeholder abacavir, kan nogle patienter, som tager Trizivir, måske få en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion), som **kan være livstruende**, hvis behandling med Trizivir fortsættes. **KONTAKT LÆGEN OMGÅENDE for at få at vide, om du skal stoppe med at tage Trizivir, hvis:**

- 1) **du får udslæt ELLER**
- 2) **du får et eller flere symptomer fra mindst TO af de følgende grupper**
 - feber
 - åndenød, ondt i halsen eller hoste
 - kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
 - udtalt træthed, smerter eller en generel følelse af at være syg

Hvis du er stoppet med at tage Trizivir på grund af denne reaktion, **MÅ DU ALDRIG TAGE** Trizivir eller andre lægemidler med abacavir (dvs. **Kivexa, Ziagen eller Triumeq**) igen, da du måske **inden for timer** kan risikere et livstruende fald i blodtrykket eller at dø.

(se bagsiden)

SIDE 2

Du skal straks kontakte lægen, hvis du tror, du har en overfølsomhedsreaktion over for Trizivir. Skriv oplysningerne om din læge her:

Læge:

Tlf.:

Hvis din læge ikke træffes, skal du hurtigst muligt søge anden lægehjælp (f.eks. på skadestuen på det nærmeste hospital).

Kontakt GlaxoSmithKline Pharma A/S, tlf.: +45 36 35 91 00, hvis du har generelle spørgsmål om Trizivir.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg filmovertrukne tabletter
abacavir / lamivudin / zidovudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige informationer.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- **Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.** Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

VIGTIGT – Overfølsomhedsreaktion

Trizivir indeholder abacavir (som også er et aktivt stof i lægemidlerne **Kivexa**, **Triumeq** og **Ziagen**). Nogle personer, som tager abacavir, kan få en **overfølsomhedsreaktion** (alvorlig allergisk reaktion), som kan blive livstruende, hvis man fortsætter med at tage lægemidler indeholdende abacavir.

Det er vigtigt, at du læser alle oplysningerne i feltet ”Overfølsomhedsreaktion” under punkt 4.

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Trizivir for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksomme på overfølsomhed over for abacavir. **Dette kort skal du tage ud og altid have med dig.**

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Trizivir
3. Sådan skal du tage Trizivir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Trizivir bruges til at behandle hiv (humant immundefektvirus)-infektion hos voksne.

Trizivir indeholder tre aktive stoffer, der bruges til behandling af hiv-infektion: abacavir, lamivudin og zidovudin. Alle disse tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, som kaldes *nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Trizivir hjælper med at kontrollere din sygdom. Trizivir helbreder ikke hiv-infektion, men det nedsætter mængden af virus i din krop og holder det på et lavt niveau. Dette hjælper din krop med at øge antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der er vigtige for bekæmpelse af infektion.

Personer reagerer forskelligt på behandling med Trizivir. Lægen vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Trizivir

Tag ikke Trizivir

- hvis du er **allergisk** (*overfølsom*) over for abacavir (eller ethvert andet lægemiddel med abacavir – **Kivexa**, **Triumeq** eller **Ziagen**), lamivudin eller zidovudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (*angivet i punkt 6*).

Det er vigtigt, at du læser alle oplysningerne om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4.

- hvis du har **alvorlige nyreproblemer**
- hvis du har **et meget lavt antal røde blodlegemer** (*anæmi*) eller **et meget lavt antal hvide blodlegemer** (*neutropeni*).

Tal med lægen, hvis du mener, noget af dette gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Trizivir

Nogle personer, som tager Trizivir, har større risiko for alvorlige bivirkninger. Du skal derfor være opmærksom på disse ekstra risici:

- hvis du har en middelsvær eller svær leversygdom
- hvis du nogensinde har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B-infektion, må du kun stoppe din Trizivir-behandling efter aftale med lægen, da det kan give tilbagefald af hepatitis)
- hvis du er meget **overvægtig** (især hvis du er kvinde).

Tal med lægen, før du tager Trizivir, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Det kan være, du skal komme hyppigere til kontrol og have taget flere blodprøver, mens du tager lægemidlet. **Se punkt 4 for flere oplysninger.**

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion). **Læs alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner grundigt under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Risiko for hjerte-kar-tilfælde

Det kan ikke udelukkes, at abacavir kan øge risikoen for et hjerte-kar-tilfælde.

Fortæl det til lægen, hvis du har hjerte-kar-problemer, hvis du ryger, eller hvis du har andre sygdomme, der kan øge din risiko for hjerte-kar-sygdomme såsom forhøjet blodtryk eller sukkersyge. Du må ikke stoppe med at tage Trizivir, medmindre lægen anbefaler dig at gøre det.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, som tager Trizivir, udvikler andre tilstande, som kan være alvorlige. Du skal derfor kende vigtige tegn og symptomer, som du kan holde øje med, mens du tager Trizivir.

Læs om det i ”Andre mulige bivirkninger ved Trizivir” under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Brug af andre lægemidler sammen med Trizivir

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk også at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage et nyt lægemiddel, mens du tager Trizivir.

Tag ikke disse lægemidler sammen med Trizivir:

- stavudin eller emtricitabin, til behandling af **hiv-infektion**
- andre lægemidler, der indeholder lamivudin, til behandling af **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**
- ribavirin eller ganciclovir-injektioner, til behandling af **virusinfektioner**
- høje doser af **sulfamethoxazol/trimethoprim**, til behandling af **bakterieinfektioner**

- cladribin (til behandling af **hårceleleukæmi**).

Fortæl lægen, hvis du får nogen af disse lægemidler.

Nogle lægemidler kan øge risikoen for, at du får bivirkninger, eller de kan forværre bivirkningerne.

Det gælder:

- natriumvalproat, til behandling af **epilepsi**
- interferon, til behandling af **virusinfektioner**
- pyrimethamin, til behandling af **malaria** og andre parasitinfektioner
- dapson, til forebyggelse af **lungebetændelse** og til behandling af hudinfektioner
- fluconazol eller flucytosin, til behandling af **svampeinfektioner** som f.eks. **candida**
- pentamidin eller atovaquon, til behandling af parasitinfektioner som f.eks. *pneumocystis jirovecii* lungebetændelse (ofte omtalt som PCP)
- amphotericin eller sulfatmethoxazol/trimethoprim, til behandling af **svampe- og bakterieinfektioner**
- probenecid, til behandling af **urinsur gigt** (podagra) og lignende tilstande eller til at øge virkningen af visse antibiotika
- **methadon**, som anvendes som **erstatning for heroin**
- vincristin, vinblastin eller doxorubicin, til behandling af **cancer**.

Fortæl lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler.

Nogle lægemidler påvirker Trizivir

Det gælder:

- **clarithromycin**, antibiotika
Hvis du tager clarithromycin, skal dosis tages mindst 2 timer før eller efter du tager Trizivir.
- **phenytoin**, som bruges til at behandle **epilepsi**.
Fortæl lægen, hvis du tager phenytoin. Lægen vil muligvis holde ekstra øje med dig, mens du tager Trizivir.

- lægemidler (oftest opløsninger), der indeholder **sorbitol eller andre sukkeralkoholer** (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

- **riociguat**, til behandling af **forhøjet blodtryk i blodkarrene** (lungearterierne), der fører blodet fra hjertet til lungerne.

Din læge kan have brug for at reducere din riociguat-dosis, da abacavir kan øge niveauet af riociguat i blodet.

Methadon og Trizivir

Abacavir øger den hastighed, hvormed methadon fjernes fra kroppen. Hvis du tager methadon, vil du blive undersøgt for abstinenssymptomer, og du skal måske have ændret din methadondosis.

Graviditet

Hvis du er gravid, bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal du tale med din læge om fordele og risici for dig og dit barn ved at tage Trizivir under graviditeten.

Trizivir og lignende lægemidler kan give bivirkninger hos det ufødte barn.

Hvis du har taget Trizivir under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Trizivir kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Trizivir kan gøre dig svimmel og have andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

Før ikke motorkøretøjer eller betjen maskiner, medmindre du føler, at du har det godt.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Trizivir tabletter

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Trizivir

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sørg for at holde jævnlig kontakt til lægen, og hold ikke op med at tage Trizivir uden at have talt med lægen om det.

Hvor meget Trizivir skal du tage

Den sædvanlige dosis af Trizivir til voksne er 1 tablet 2 gange daglig.

Tabletterne skal tages regelmæssigt med ca. 12 timers mellemrum.

Synk tabletterne hele med et glas vand. Trizivir kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for mange Trizivir

Hvis du ved et uheld tager for mange Trizivir, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet eller kontakte nærmeste skadestue for nærmere rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Trizivir

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter behandlingen som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Det er vigtigt at tage Trizivir regelmæssigt, da uregelmæssig indtagelse kan betyde, at lægemidlet ikke virker mod hiv-infektionen og det kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner.

Hvis du holder op med at tage Trizivir

Hvis du af en eller anden grund er holdt op med at tage Trizivir, særligt hvis du mener, at du har bivirkninger eller på grund af anden sygdom:

Kontakt lægen, før du starter igen. Lægen vil undersøge, om dine symptomer skyldes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, at du har en overfølsomhedsreaktion, **vil du få besked på aldrig mere at tage Trizivir eller ethvert andet lægemiddel med abacavir (Kivexa, Triumeq eller Ziagen).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

Hvis lægen foreslår, at du genoptager behandlingen med Trizivir, kan det være, at du bliver rådet til at tage første dosis på et sted, hvor du vil have mulighed for hurtigt at få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Behandling med Trizivir resulterer ofte i tab af fedt på benene og armene og i ansigtet (lipoatrofi). Dette tab af kropsfedt har vist sig ikke at være fuldt reversibelt, når behandlingen med zidovudin stoppes. Lægen vil undersøge dig for tegn på lipoatrofi. Fortæl det til lægen, hvis du oplever, at du mister fedt på benene eller armene eller i ansigtet. Hvis der ses tegn på lipoatrofi, skal behandlingen med Trizivir stoppes og din hiv-behandling ændres.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du er i behandling for hiv, kan det være svært at afgøre, om et symptom er en bivirkning ved Trizivir eller andre lægemidler, eller om det skyldes selve hiv-infektionen. **Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B*5701, kan udvikle **en overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion) beskrevet i denne indlægsseddel under overskriften ”Overfølsomhedsreaktioner”.

Det er meget vigtigt, at du læser og forstår oplysningerne om denne alvorlige reaktion.

Ud over de bivirkninger, der nævnes nedenfor for Trizivir, kan der forekomme andre tilstande i forbindelse med behandlingen.

Det er vigtigt at læse afsnittet ”Andre mulige bivirkninger ved Trizivir” i denne indlægsseddel.

Overfølsomhedsreaktioner

Trizivir indeholder **abacavir** (som også er et aktivt stof i **Kivexa**, **Triumeq** og **Ziagen**).

Abacavir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, kendt som en overfølsomhedsreaktion.

Disse overfølsomhedsreaktioner er set oftere hos patienter, som tager lægemidler, der indeholder abacavir.

Hvem får en overfølsomhedsreaktion?

Alle, som tager Trizivir, kan udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir. Denne kan blive livstruende, hvis man forsætter med at tage Trizivir.

Du har større risiko for at udvikle en overfølsomhedsreaktion, hvis du har det gen, der hedder **HLA-B*5701** (men selv hvis du ikke har den gentye, kan du udvikle overfølsomhed). Det er vigtigt, at du er blevet testet for dette gen, før du får Trizivir. **Hvis du ved, at du har dette gen, skal du fortælle det til lægen, før du tager Trizivir.**

I et klinisk forsøg udviklede 3-4 ud af 100 patienter, der blev behandlet med abacavir, og som ikke havde et gen, som kaldes HLA-B*5701, en overfølsomhedsreaktion.

Hvad er symptomerne?

De mest almindelige symptomer er:

- **feber** (høj temperatur) og **udslæt**.

Andre almindelige symptomer er:

- kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter og udtalt træthed.

Andre symptomer:

Smerter i led og/eller muskler, hævelse af halsen, åndenød, ondt i halsen, hoste, lejlighedsvis hovedpine, øjenbetændelse (*konjunktivit*), mundsår, lavt blodtryk, snurren eller følelsesløshed i hænder og/eller fødder.

Hvornår optræder symptomerne?

En overfølsomhedsreaktion kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med Trizivir, men optræder normalt i de første 6 uger af behandlingen.

Kontakt lægen omgående:

- 1) **hvis du får udslæt ELLER**
- 2) **du får et eller flere symptomer fra mindst 2 af de følgende grupper:**

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed eller smerter eller generel følelse af at være syg.

Lægen kan råde dig til at stoppe behandlingen med Trizivir.

Hvis du holder op med at tage Trizivir

Hvis du holder op med at tage Trizivir på grund af en overfølsomhedsreaktion, **må du ALDRIG MERE tage Trizivir eller noget andet lægemiddel med abacavir (Kivexa, Triumeq eller Ziagen)**, da du inden for timer kan risikere et livstruende blodtryksfald, som kan medføre døden.

Hvis du af en eller anden grund er holdt op med at tage Trizivir, særligt hvis du mener, at du har bivirkninger eller på grund af anden sygdom:

Kontakt lægen, før du starter igen. Lægen vil undersøge, om dine symptomer skyldes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, at du har en overfølsomhedsreaktion, **vil du få besked på aldrig mere at tage Trizivir eller noget andet lægemiddel med abacavir (Kivexa, Triumeq eller Ziagen).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

I nogle tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som kun havde et af symptomerne på oplysningskortet, før de stoppede med at tage lægemidlet.

I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som ikke havde nogen symptomer på overfølsomhed, før de stoppede med at tage lægemidlet.

Hvis lægen foreslår, at du genoptager behandlingen med Trizivir, kan det være, at du bliver rådet til at tage første dosis på et sted, hvor du vil have mulighed for hurtigt at få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

Hvis du er overfølsom over for Trizivir, bør du aflevere alle dine ubrugte Trizivir tabletter til destruktion. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Trizivir for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhedsreaktioner over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- kvalme.

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- overfølsomhedsreaktion
- opkastning
- diarré
- mavesmerter
- appetitløshed

- svimmelhed
- træthed, mangel på energi
- feber (høj temperatur)
- generel følelse af utilpashed
- søvnløshed (insomni)
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- hoste
- symptomer fra næsen (irritation, løbenæse)
- udslæt
- hårtab.

Almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:

- nedsat antal af røde blodlegemer (*anæmi*) eller nedsat antal hvide blodlegemer (*neutropeni* eller *leukopeni*)
- forhøjet leverenzymtal
- øget mængde *bilirubin* i blodet (et stof, der dannes i leveren), som kan få huden til at se gul ud.

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- stakåndethed
- luft i tarmen
- kløe
- muskelsvaghed.

En ikke almindelig bivirkning, som kan ses i blodprøver:

- Fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne (*trombocytopeni*) eller i alle slags blodlegemer (*pancytopeni*).

Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1000** personer:

- sygdom i leveren såsom gulsot, forstørret lever, fedtlever eller leverbetændelse (*hepatitis*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose), (*se afsnittet "Andre mulige bivirkninger ved Trizivir"*)
- betændelse i bugspytkirtlen
- brystmerter, sygdom i hjertemuskulaturen (*kardiomyopati*)
- krampeanfald
- depression eller angst, koncentrationsbesvær, døsigthed
- fordøjelsesbesvær, smagsforstyrrelser
- ændring af farven på neglene, huden eller slimhinden inde i munden
- influenzalignende symptomer – kulderystelser og svedeture
- prikkende fornemmelse i huden
- snurren eller svaghed i arme og ben
- nedbrydning af muskelvæv
- følelseløshed
- hyppig vandladning
- forstørrede bryster hos mænd.

Sjældne bivirkninger, som kan ses i blodprøver:

- Forhøjet koncentration af et enzym, der hedder amylase
- Ophævet funktion af knoglemarven til at danne nye røde blodlegemer (*pure red cell aplasia*).

Meget sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- Hududslæt i form af blister, som ligner små målskiver (mørk plet omgivet af en næsten farveløs ring med en mørk kant yderst) (*erythema multiforme*).
- Udbredt udslæt af blister og afskalninger af huden særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnsons syndrom*), og et alvorligere udslæt, der medfører afskalning af huden på mere end 30 % af kroppens overflade (*toksisk epidermal nekrolyse*).

Kontakt straks lægen, hvis du opdager nogen af disse symptomer.

En meget sjælden bivirkning, som kan ses i dine blodprøver:

- Ophævet funktion af knoglemarven til at danne nye røde og hvide blodlegemer (*aplastisk anæmi*).

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre mulige bivirkninger ved Trizivir

Trizivir kan medføre andre bivirkninger i forbindelse med hiv-behandling.

Symptomer på infektion eller betændelseslignende reaktioner (inflammation)

Gamle infektioner kan blusse op

Personer med en fremskreden hiv-infektion (aids) har et svagt immunforsvar og har derfor lettere ved at udvikle alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Når disse personer begynder på behandlingen, oplever de måske, at gamle skjulte infektioner blusser op og giver tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer skyldes sandsynligvis, at kroppens immunforsvar bliver stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektionerne. Symptomerne omfatter som regel **feber** samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavesmerter
- åndenød

I sjældne tilfælde kan immunforsvaret, når det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomer på autoimmune forstyrrelser kan opstå mange måneder efter, at du er startet med at tage lægemidlet til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan inkludere:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme) eller rysten
- hyperaktivitet (voldsom rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kroppen.

Hvis du får symptomer på en infektion, mens du tager Trizivir:

Fortæl det til lægen med det samme. Tag ikke andre lægemidler mod infektion uden at have talt med lægen om det.

Laktacidose er en sjælden, men alvorlig bivirkning

Nogle personer, der får Trizivir, kan udvikle en tilstand, der kaldes laktacidose, og samtidig en forstørret lever.

Laktacidose skyldes ophobning af mælkesyre i kroppen. Det sker sjældent, men hvis det sker, kommer det normalt efter nogle få måneders behandling. Det kan være livstruende, fordi det kan sætte de indre organer ud af funktion.

Laktacidose udvikles oftere hos personer, der har en leversygdom, eller er fede (meget overvægtige), især kvinder.

Tegnene på laktacidose omfatter:

- kvalme, opkastning

- mavesmerter
- generel følelse af utilpashed
- appetitløshed, vægttab
- dyb, hurtig, besværet vejrtrækning
- følelsesløshed eller svaghed i lemmerne.

Undervejs i behandlingen holder lægen øje med tegn på laktacidose. Hvis du får nogen af ovennævnte symptomer eller andre symptomer, som bekymrer dig:

Gå til lægen så hurtigt som muligt.

Problemer med knoglerne

Nogle personer, som er i kombinationsbehandling for hiv, udvikler en tilstand, der hedder osteonekrose. Ved denne tilstand dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodforsyning til knoglerne. Der er større risiko for at få denne tilstand:

- hvis du har været i kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du tager en slags antiinflammatorisk lægemiddel, der hedder kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunforsvar er stærkt nedsat
- hvis du er overvægtig.

Tegnene på osteonekrose omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (især i hofte, knæ eller skulder)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du får et af disse symptomer:

Fortæl det til lægen.

Andet, som kan vise sig i blodprøver

Trizivir kan også forårsage:

- forhøjet niveau af mælkesyre i blodet, som i sjældne tilfælde kan føre til laktacidose.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trizivir indeholder:

De aktive stoffer i hver Trizivir filmovertrukken tablet er 300 mg abacavir (som sulfat), 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat og magnesiumstearat i tabletkernen. Tabletternes filmovertræk indeholder hypromellose, titandioxid, polyethylenglycol, indigocarmin aluminiumslak og gult jernoxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Trizivir filmovertrukne tabletter er mærket "GX LL1" på den ene side. De er blågrønne og kapselformede. De findes i blisterpakninger med 60 tabletter og beholdere med børnesikret låg med 60 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189 , 60-322 Poznan, Polen.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiV.med.info@viiVhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.vi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for abacavir / lamivudin / zidovudin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af data for kardiovaskulære hændelser fra litteraturen angående abacavir, herunder en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC, at advarsler og forsigtighedsregler for anvendelse af produkter der indeholder abacavir bør revideres, for tilstrækkeligt at reflektere det gældende informationsniveau for kardiovaskulære bivirkninger samt, i tråd med de gældende terapeutiske retningslinier, at en anbefaling om ikke at anvende produkter, der indeholder abacavir til patienter i høj kardiovaskulær risiko, bør inkluderes i produktinformationen. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder abacavir / lamivudin / zidovudin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC anbefalingen tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for abacavir / lamivudin / zidovudin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder abacavir / lamivudin / zidovudin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.