

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRIZIVIR 300 mg / 150 mg / 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg abakaviiria (sulfaattina), 150 mg lamivudiinia ja 300 mg tsidovudiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 300 mg/150 mg/300 mg tabletti sisältää 2,7 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Kapselinmallinen kalvopäällysteinen tabletti on sinivihreä ja siinä on kaiverrus GXLL1 toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trizivir on indikoitu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tämä yhdistelmävalmiste korvaa kolme ainetta (abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini), joita käytetään erillisinä valmisteina samoina annoksina. Suositellaan, että ensimmäisten 6 - 8 viikon ajan käytetään erillisiä abakaviiri-, lamivudiini- ja tsidovudiinivalmisteita (ks. kohta 4.4). Yhdistelmävalmisteen valinnan ei tulisi perustua vain mahdollisiin hoitomyöntyvyyseikkoihin vaan ennen kaikkea näiden kolmen nukleosidianalogin odotettuun tehoon ja niihin liittyviin riskeihin.

Trizivirin hyödyllisyys on osoitettu lähinnä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin altistuneet hoidolle tai olivat saaneet vain jonkin verran antiretrovirushoitoa ja joiden tauti ei ollut edennyt pitkälle. Hoitoa potilaille, joilla on suuri viruskuormitus (> 100 000 kopiota /ml) on harkittava tarkoin (ks. kohta 5.1).

Kaiken kaikkiaan, tällä kolmen nukleosidin hoitoyhdistelmällä aikaansaatu virussuppressio voi olla huonompi kuin muilla yhdistelmähoidoilla, erityisesti yhdistelmillä, joissa on tehostettuja proteaasi-inhibiittoreita tai ei-nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyymejä. Sen vuoksi Trizivir-hoitoa tulee harkita vain erityistilanteissa (esim. silloin, kun potilaalla on myös tuberkuloosi).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B*5701-alleelia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Suositteltu Trizivir-annos aikuisille (18-vuotiaille ja sitä vanhemmille) on yksi tabletti kahdesti päivässä.

Trizivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos on aihetta lopettaa jonkin Trizivirin vaikuttavan aineen käyttö, tai jos annosta on pienennettävä, abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia on saatavana erillisinä valmisteina.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Abakaviirin annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mutta lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuudet nousevat näillä potilailla, pienentyneen puhdistuman vuoksi (ks. kohta 4.4). Sen vuoksi, koska annoksia voi olla tarpeen muuttaa, suositellaan, että abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia annetaan erillisinä valmisteina potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min). Lääkäreitä pyydetään tutustumaan näiden erillisten valmisteiden valmisteyhtenvetoihin. Triziviriä ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi Trizivir-valmisteen käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole toistaiseksi farmakokineettistä tietoa. Tämän ikäryhmän kohdalla suositellaan noudatettavaksi erityistä varovaisuutta ikään liittyvien muutosten, kuten munuaisten toiminnan heikentymisen ja hematologisten parametrien muutosten vuoksi.

Pediatriset potilaat

Trizivirin turvallisuutta ja tehoa nuorilla ja lapsilla ei ole osoitettu. Asiasta ei ole käytettävissä tietoa.

Annoksen muuttaminen potilaille, jotka saavat hematologisia haittavaikutuksia

Tsidovudiiniannosta voi olla tarpeen muuttaa, jos hemoglobiini laskee alle 9 g/dl tai 5,59 mmol/l tai neutrofiilien määrä laskee alle $1,0 \times 10^9/l$ (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Koska Trizivir-annosta ei voi muuttaa, on käytettävä erillisiä abakaviiri-, lamivudiini ja tsidovudiinivalmisteita. Lääkäreitä pyydetään tutustumaan näiden erillisten valmisteiden valmisteyhtenvetoihin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

Loppuvaiheen munuaisten toiminnanvaja.

Tsidovudiini-komponentin vuoksi Trizivir on kontraindisoitu potilaille, joiden neutrofiilien määrä on poikkeuksellisen alhainen ($< 0,75 \times 10^9/l$) tai joiden hemoglobiini on poikkeuksellisen alhainen ($< 7,5$ g/dl tai 4,65 mmol/l) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tässä kuvataan abakaviiriin, lamivudiiniin ja tsidovudiiniin liittyviä varoituksia ja varotoimia. Trizivir-yhdistelmävalmisteen käyttöön ei liity muita varoituksia tai varotoimia.

Yliherkkyysoireet (ks. myös kohta 4.8)

Abakaviiriin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski (ks. kohta 4.8), johon liittyy kuumetta ja/tai ihottumaa, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Abakaviiriin yhteydessä on todettu yliherkkyysoireita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti.

Abakaviiriin aiheuttamien yliherkkyysoireiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviiriin aiheuttamia yliherkkyysoireita on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Trizivir-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyysoireita aiemman abakaviiriin sisältyneen hoidon aikana (esim. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Trizivir-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleeliä, jos epäillään yliherkkyysoireita. Viivästyminen Trizivir-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos Trizivir-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa** Trizivir-valmisteella **tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiriä** (esim. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiriin sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireita on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyysoireiden saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Trizivir-tabletit, jotta vältetään abakaviiriin käytön uudelleenaloittaminen.

Abakaviiriyliherkkyysoireiden kliininen kuvaus

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyysoireita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviiriin hoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana**.

Lähes kaikissa abakaviiriin aiheuttamissa yliherkkyysoireissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyysoireiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden perusteella **yliherkkyysoireita voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**.

Yliherkkyysoireisiin liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviiriin hoidon muusta syystä kuin yliherkkyysoireiden oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviiriin hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviiriin hoidon

uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Maitohappoasidoosi

Yleensä hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä. Varhaisia oireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epämääräinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (mukaan lukien motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen saattaa liittyä pankreatiitti, maksan vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu yleensä muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Tsidovudiinihoito on lopetettava symptomaattisen hyperlaktatemian ja metabolisen asidoosin/maitohappoasidoosin, progredioivan hepatomegalian ilmaantuessa tai aminotransferaasiarvojen kohotessa nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tsidovudiinia potilaille (etenkin ylipainoisille naisille), jolla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksasairauden ja rasvamaksan riskitekijöitä (mukaan lukien tietyt lääkevalmisteet ja alkoholi). Potilaat, joilla on samanaikaisesti C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviriinilla, saattavat kuulua erityisriskiryhmään.

Potilaita, joilla riski on suurentunut, on seurattava tarkoin.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja häirtäviä vaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Lipoatrofia

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on yhdistetty mitokondriaaliseen toksisuuteen. Lipoatrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat yhteydessä kumulatiiviseen altistukseen. Tämä rasvakato, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroiden alueella, ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito vaihdetaan toiseen hoitoon. Tsidovudiinihoidon ja tsidovudiinia sisältävien valmisteiden (Combivir ja Trizivir) käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi. Jos epäillään lipoatrofiaa, hoito on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Hematologiset haittavaikutukset

Anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa (tavallisesti neutropeniaa seuraten) voidaan odottaa esiintyvän tsidovudiinia saavilla potilailla. Näitä esiintyi useammin käytettäessä suuria annoksia (1200–1500 mg/vrk) ja potilailla, joiden luuydinreservi ennen hoidon aloittamista oli huono, erityisesti potilailla, joiden HIV-tauti oli edennyt pitkälle. Triziviriä saavien potilaiden verenkuvaa on tämän vuoksi seurattava tarkasti (ks. kohta 4.3). Hematologisia haittavaikutuksia havaitaan yleensä aikaisintaan 4 – 6 viikon hoidon jälkeen. Verikokeiden ottamista potilailta, joilla on pitkälle edennyt HIV-tauti, suositellaan yleensä vähintään joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen vähintään kuukausittain.

Potilailla, joiden HIV-tauti ei ole edennyt pitkälle, hematologiset haittavaikutukset ovat harvinaisia. Riippuen potilaan yleisilasta, verikokeita voidaan ottaa harvemmin, esim. kuukauden - kolmen kuukauden välein. Tsidovudiini-annosta voi olla tarpeen pienentää myös, jos Trizivir-hoidon aikana ilmenee vakavaa anemiaa tai luuytimen estymistä, tai potilailla, joiden luuytimen tila on ennestään huono, esim. hemoglobiini < 9 g/dl (5,59 mmol/l) tai neutrofiilien määrä < $1,0 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2). Koska Trizivir-annoksen muuttaminen ei ole mahdollista, on käytettävä erillisiä tsidovudiini-abakaviiri- ja lamivudiinivalmisteita. Lääkäreitä kehoitetaan katsomaan näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoja.

Pankreatiitti

Abakaviirilla, lamivudiinilla ja tsidovudiinilla hoidetuilla potilailla on joskus harvoin ollut pankreatiittia. Ei kuitenkaan tiedetä, liittyivätkö nämä tapaukset tähän lääkehoitoon vai hoidettavaan HIV-tautiin. Trizivir-hoito on lopetettava heti, jos kliiniset merkit tai oireet tai poikkeamat laboratorioarvoissa viittaavat pankreatiittiin.

Maksasairaus

Jos lamivudiinia käytetään sekä HIV- että hepatiitti B -virusinfektion (HBV) hoitoon, ks. Zeffxin valmisteyhteenveto, jossa on lisää tietoa lamivudiinin käytöstä HBV:n hoidossa.

Trizivirin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Trizivir-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vakavia ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Jos Trizivir-hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virus, suositellaan, että sekä maksan toimintaa mittaavia arvoja että HBV:n replikaatiota kuvaavia muuttujia seurataan säännöllisin välein, koska lamivudiinin lopettaminen voi saada aikaan akuutin hepatiitin aktivoitumisen (ks. Zeffxin valmisteyhteenveto).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoitoa aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta on harkittava

Potilaat, joilla on samanaikainen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Ribaviriinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa ei suositella, koska tähän liittyy anemian vaaran lisääntyminen (ks. kohta 4.5).

Lapset ja nuoret

Triziviriä ei voida suositella käytettäväksi lapsilla tai nuorilla, koska tästä ei ole riittävästi tietoa. Näillä potilailla yliherkkyyksireaktioiden diagnosointi on erityisen vaikeaa.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on kerrottava, että Trizivir tai muut antiretrovirushoidot eivät paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta näiden HIV:hen liittyvien infektioiden hoidossa.

Sydäninfarkti

Seurantatutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa aikaisemmin. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitaapauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirisikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirisikin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun Triziviriä määrätään potilaalle, on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Potilaat, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

Jos Trizivir-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min, lamivudiinialtistus (AUC) saattaa olla 1,6–3,3-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/l. Turvallisuustietoja ei ole saatavilla satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa Trizivir-valmistetta verrattiin sen yksittäisiin komponentteihin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–

49 ml/min ja jotka saivat annossäädelyä lamivudiinia. Alkuperäisissä lamivudiinin myyntilupatutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin yhdessä tsidovudiinin kanssa, suurempaan lamivudiinialtistukseen liittyi enemmän hematologista toksisuutta (neutropenia ja anemia), vaikkakin neutropenia tai anemia johti hoidon lopettamiseen alle 1 prosentilla tutkittavista. Lamivudiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä muitakin haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistöön ja maksaan liittyviä häiriöitä.

Jos Trizivir-valmistetta saavan potilaan kreatiiniinipuhdistuma on pitkäkestoisesti 30–49 ml/min, häntä on tarkkailtava lamivudiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti hematologisen toksisuuden, varalta. Jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva neutropenia tai anemia, lamivudiinin annosta tulee muuttaa lamivudiinin valmisteyhteenvetön mukaisesti, mikä ei ole mahdollista Trizivir-valmisteella. Näin ollen Trizivir-valmisteen käyttö on lopetettava ja hoito-ohjelma on rakennettava yksittäisistä komponenteista.

Yhteisvaikutukset

Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa Trizivirin tehokkuudesta ja turvallisuudesta käytettäessä sitä samanaikaisesti ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentyymien estäjien (NNRTI) tai proteaasi-inhibiittorien (PI) kanssa (ks. kohta 5.1).

Triziviriä ei tule ottaa muiden lamivudiinia sisältävien tai emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa.

Stavudiinin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Lamivudiinin yhdistämistä klardibiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trizivir sisältää abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia ja sen vuoksi kaikki näiden aineiden kohdalla havaitut yhteisvaikutukset koskevat myös Triziviriä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin välillä ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Abakaviiri metaboloituu UDP-glukuronyylitransferaasin (UGT) ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä; samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien tai estävien lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta. Tsidovudiini metaboloituu pääosin UGT-entsyymien välityksellä; UGT-entsyymien indusoijien tai estäjien samanaikainen antaminen voi muuttaa tsidovudiinialtistusta. Lamivudiini poistuu munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät orgaaniset kationivälittäjät (OCT:t); lamivudiinin samanaikainen käyttö OCT:tä estävien lääkeaineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistusta.

Abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini eivät metaboloitu merkittävästi sytokromi P₄₅₀-entsyymien (kuten CYP 3A4, CYP 2C9 tai CYP 2D6) välityksellä. Ne eivät myöskään indusoi tätä entsyymijärjestelmää. Lamivudiini ja zidovudiini eivät estä sytokromi P₄₅₀ entsyymejä. Abakaviirin kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen eikä se estä CYP2C9 tai CYP2D6 entsyymejä in vitro. In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviiri voi estää sytokromi P₄₅₀ 1A1:n (CYP1A1) toimintaa. Sen vuoksi yhteisvaikutukset antiretroviraalisten proteaasin estäjien, ei-nukleosidisten lääkevalmisteiden ja muiden tärkeimpien P₄₅₀-entsyymien välittämien lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Alla olevaa luettelo ei pidä pitää kattavana; luetellut aineet edustavat tutkittuja lääkeryhmiä.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
didanosiiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
didanosiiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
didanosiiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
stavudiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Yhteiskäyttöä ei suositella.
stavudiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
stavudiini/tsidovudiini	Stavudiinin ja tsidovudiinin välinen <i>in vitro</i> antagonismi anti-HIV-vaikutuksen suhteen voisi johtaa molempien lääkkeiden tehon vähenemiseen.	
INFEKTIOLÄÄKKEET		
atovakoni/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä.
atovakoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
atovakoni/tsidovudiini (750 mg x 2 / vrk ruuan kanssa/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 33 % atovakoni AUC ↔	
klaritromysiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Trizivirin ja klaritromysiinin antamisen välillä on oltava vähintään 2 tuntia.
klaritromysiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
klaritromysiini/tsidovudiini (500 mg x 2 / vrk/100 mg joka 4. tunti)	tsidovudiini AUC ↓ 12 %	
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Trizivir-annosta ei ole tarpeen muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten toiminnanvajausta (ks. kohta 4.2).
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160 mg/800 mg x 1 / vrk, 5 vrk/300mg kerta-annos)	lamivudiini: AUC ↑ 40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto)	
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa on seurattava. <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonian (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
SIENILÄÄKKEET		
flukonatsoli/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seuraa tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
flukonatsoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
flukonatsoli/tsidovudiini (400 mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 74 % (UGT:n esto)	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
rifampisiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
rifampisiini/tsidovudiini (600 mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↓ 48 % (UGT:n induktio)	
EPILEPSIALÄÄKKEET		
fenobarbitaali/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
fenobarbitaali/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tsidovudiinipitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	
fenytoiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen. Fenytoiinipitoisuuksia seurattava.
fenytoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
fenytoiini/tsidovudiini	fenytoiini AUC ↑↓	

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
valproaanihappo/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8).
valproaanihappo/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
valproaanihappo/tsidovudiini (250 mg tai 500 mg x 3 / vrk /100 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 80 % (UGT:n esto)	
ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H2 RESEPTORIN ANTAGONISTIT)		
ranitidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
ranitidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Ranitidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
ranitidiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
simetidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
simetidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
simetidiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SYTOTOKSISET AINEET		
kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. In vitro lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		

metadoni/abakaviiri (40–90mg x 1 / vrk 14 vrk/600mg kerta-annos, sitten 600mg x 2 / vrk 14 vrk)	abakaviiri: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % metadoni: CL/F ↑ 22 %	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seuraa tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
metadoni/tsidovudiini (30–90 mg x 1 / vrk/200 mg joka 4. tunti)	tsidovudiini AUC ↑ 43 % metadoni AUC ↔	Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
RETINOIDIT		
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutukset mahdollisia koska yhteinen poistumismekanismi (alkoholidehydrogenaasi).	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/lamivudiini Ei yhteisvaikutustutkimuksia	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
URIKOSURISET LÄÄKKEET		
probenesidi/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8).
probenesidi/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
probenesidi/tsidovudiini (500 mg x 4 / vrk/2mg/kg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 106 % (UGT:n esto)	
SEKALAISET		
etanoli/abakaviiri (0,7 g/kg kerta-annos/600mg kerta-annos)	abakaviiri: AUC ↑ 41 % etanoli: AUC ↔ (alkoholidehydrogenaasin esto)	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
etanoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
etanoli/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Trizivirin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on

		välttävää. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seuranta.
riosiguaatti/abakaviiri	riosiguaatti ↑ Abakaviiri on CYP1A1-estäjä in vitro. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini-yhdistelmähoitoa (600 mg/50 mg/300 mg kerran päivässä) saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC(0-∞) -arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC(0-∞) -arvoihin.	Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

Lyhenteet: ↑ = lisääntyminen; ↓ = vähentyminen; ↔ = ei merkitsevää muutosta; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala; Cmax = suurin havaittu pitoisuus; CL/F = suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma

Ribaviriinin aiheuttaman anemian on raportoitu pahentuneen, kun tsidovudiini on osana HIV:n hoitoon käytettävää lääkeyhdistelmää, vaikkakin mekanismi on vielä selvittämättä. Ribaviriinin samanaikaista käyttöä tsidovudiinin kanssa ei suositella lisääntyneen anemiavaaran vuoksi (ks. kohta 4.4). On harkittava tsidovudiinin korvaamista jollakin muulla lääkkeellä yhdistelmäantiretroviruslääkehoidossa (jos potilaalla on jo tällainen hoito). Tämä on erityisen tärkeää sellaisten potilaiden kohdalla, joilla tsidovudiinin tiedetään aiheuttaneen anemiaa.

Tsidovudiinihoidon haittavaikutusten riskiä voi lisätä myös potentiaalisesti munuaistoksisten tai luuydintä estävien lääkeaineiden samanaikainen käyttö varsinkin akuuttihoitona. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. systeeminen pentamidiini, dapsoni, pyrimetamiini, sulfatrimetopriimi, amfoterisiini, flusytosiini, gansikloviiri, interferoni, vinkristiini, vinblastiini ja doksorubisiini (ks. kohta 4.8). Jos jotain näistä lääkkeistä on käytettävä samanaikaisesti Trizivirin kanssa, on seurattava munuaisten toimintaa ja verenkuvaa erityisen huolellisesti. Tarvittaessa on pienennettävä yhden tai useamman lääkkeen annosta.

Kliinisistä tutkimuksista saadun rajallisen tiedon mukaan sulfatrimetopriimin (ks. yllä lamivudiinin ja sulfatrimetopriimin yhteisvaikutuksista), hengitettävän pentamidiinin, pyrimetamiinin ja asikloviirin käyttö profylaktisina annoksina yhdessä tsidovudiinin kanssa ei lisää haittavaikutusten vaaraa merkitsevästi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus. Tsidovudiinin käytön raskaana olevilla sekä sen jälkeen vastasyntyneillä on osoitettu vähentävän äidistä lapseen tapahtuvaa HIV:n tarttumista. Trizivirin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Raskaana olevista naisista, jotka saivat vaikuttavia aineita, abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia yhdistelmänä erillisinä valmisteina, on jokin verran tietoa (yli 300 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta) eikä tämä osoita epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Lamivudiinia tai tsidovudiinia saaneista raskaana olevista naisista on runsaasti tietoa (yli 3 000 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta, joista yli 2 000 sai sekä lamivudiinia että tsidovudiinia) eikä tämä osoita epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Abakaviirista oleva tieto (yli

600 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta) ei osoita abakaviirilla olevan epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Epämuodostumariski ihmisillä on mainitun kohtalaisen tietomäärän perusteella epätodennäköinen.

Trizivirin vaikuttavat aineet voivat estää DNA:n replikaatiota, tsidovudiinin on yhdessä eläinkokeessa osoitettu olevan transplasmaalisesti karsinogeeninen ja abakaviirin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Triziviriä ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondriovauriot

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriaisteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleotidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (<4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetettyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

HIV-infektiota sairastaville naisille annetun 200 mg tsidovudiinikerta-annoksen jälkeen tsidovudiinin keskimääräinen pitoisuus oli samankaltainen ihmisen rintamaidossa ja seerumissa.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini eivät vaikuta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). On osoitettu, että tsidovudiini ei vaikuta ihmisellä sperman määrään, morfologiaan tai liikkuvuuteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaan kliininen tila ja Trizivirin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon harkittaessa potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia on raportoitu hoidettaessa HIV-sairautta abakaviirilla, lamivudiinilla ja tsidovudiinilla erikseen tai yhdessä. Koska Trizivir sisältää abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia, näihin liittyviä haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän.

Eri vaikuttavien aineiden yhteydessä raportoidut haittavaikutukset taulukkona

Abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 1. Ne on lueteltu kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet luokitellaan

seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Jos näitä oireita ilmenee, on varmistuttava siitä, että kyseessä ei ole yliherkkyysoire.

Taulukko 1: Trizivirin vaikuttavien aineiden yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

abakaviiri	lamivudiini	tsidovudiini
TÄRKEÄÄ: katso tiedot abakaviiriyliherkkyysoireista jäljempänä, otsikon ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus Abakaviiriyliherkkyysoireet” alta		
veri ja imukudos		
	<i>melko harvinaiset:</i> neutropenia, anemia (molemmat toisinaan vakavia), trombosytopenia <i>hyvin harvinaiset:</i> puhdas punasoluaplasia	<i>yleiset:</i> anemia, neutropenia ja leukopenia <i>melko harvinaiset:</i> trombosytopenia ja pansytopenia, joihin liittyy luuytimen hypoplasia <i>harvinaiset:</i> puhdas punasoluaplasia <i>hyvin harvinaiset:</i> aplastinen anemia
immuunijärjestelmä		
<i>yleiset:</i> yliherkkyys		
aineenvaihdunta ja ravitsemus		
<i>yleiset:</i> anoreksia <i>hyvin harvinaiset:</i> maitohappoasidoosi	<i>hyvin harvinaiset:</i> maitohappoasidoosi	<i>harvinaiset:</i> anoreksia, maitohappoasidoosi ilman hypoksemiaa
psykkiset häiriöt		
		<i>harvinaiset:</i> levottomuus, depressio
hermosto		
<i>yleiset:</i> päänsärky	<i>yleiset:</i> päänsärky, unettomuus <i>hyvin harvinaiset:</i> perifeerinen neuropatia (parestesia)	<i>hyvin yleiset:</i> päänsärky <i>yleiset:</i> huimaus <i>harvinaiset:</i> unettomuus, parestesia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden puute, kouristukset
sydän		
		<i>harvinaiset:</i> kardiomyopatia
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	<i>yleiset:</i> yskä, nenäoireet	<i>melko harvinaiset:</i> hengenahdistus <i>harvinaiset:</i> yskä
ruoansulatuselimistö		
<i>yleiset:</i> pahoinvointi, oksentelu, ripuli <i>harvinaiset:</i> pankreatiitti	<i>yleiset:</i> pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, ripuli <i>harvinaiset:</i> seerumin amylaasiarvojen nousu, pankreatiitti	<i>hyvin yleiset:</i> pahoinvointi <i>yleiset:</i> oksentelu, mahakivut ja ripuli <i>melko harvinaiset:</i> ilmavaivat <i>harvinaiset:</i> suun limakalvojen värjäytyminen, makuhäiriöt, happovaiivat, pankreatiitti
maksa ja sappi		

	<i>melko harvinaiset:</i> ohimenevät maksaentsyymiarvojen nousut (ASAT, ALAT) <i>harvinaiset:</i> hepatiitti	<i>yleiset:</i> veren maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen nousu <i>harvinaiset:</i> maksavaivat kuten vakava maksan suureneminen, johon liittyy rasvamaksa
iho ja ihonalainen kudosis		
<i>yleiset:</i> ihottuma (ilman systeemisiä oireita) <i>hyvin harvinaiset:</i> eryteema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	<i>yleiset:</i> ihottuma, alopesia	<i>melko harvinaiset:</i> ihottuma ja kutina <i>harvinaiset:</i> kynsien ja ihon pigmentaatio, urtikaria ja hikoilu
luusto, lihakset ja sidekudosis		
	<i>yleiset:</i> artralgia, lihasvaivat <i>harvinaiset:</i> rabdomyolyysi	<i>yleiset:</i> myalgia <i>melko harvinaiset:</i> myopatia
munuaiset ja virtsatiet		
		<i>harvinaiset:</i> virtsapakko
sukupuolielimet ja rinnat		
		<i>harvinaiset:</i> gynekomastia
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
<i>yleiset:</i> kuume, väsymys, uupumus	<i>yleiset:</i> uupumus, huonovointisuus, kuume	<i>yleiset:</i> huonovointisuus <i>melko harvinaiset:</i> kuume, yleistynyt kipu ja voimattomuus <i>harvinaiset:</i> vilunväristykset, rintakipu ja influenssan kaltaiset oireet

Monet taulukossa luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (eythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Abakaviiriyliherkkyys

Tämän yliherkkyysreaktion merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu **vähintään 10 %:lla** yliherkkyysreaktion saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysreaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho

Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)

Ruuansulatuskanava

Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, suun haavaumat

Hengitystiet

Hengenahdistus, yskä, kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta

Sekalaiset

Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus, turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia

<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myolyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysoireisiin liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireiden uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoitoa uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoitoa lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysoireiden oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiriä).

Tsidovudiiniin liittyvät hematologiset haittavaikutukset

Anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa esiintyy useammin käytettäessä korkeita annoksia (1 200-1 500 mg/vrk) ja potilailla, joilla HIV-sairaus on edennyt pitkälle (erityisesti potilailla, joiden luuydinreservi on huono ennen hoidon aloittamista) ja erityisesti potilailla joiden CD4-solujen lukumäärä on alle 100/mm³. Annostuksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Anemian hoito saattaa vaatia verensiirtoja.

Taipumusta saada neutropeniaa on havaittu myös potilailla, joilla jo hoidon alkaessa esiintyi neutropeniaa tai anemiaa, niillä joiden B12-vitamiinitaso oli matala, kun tsidovudiinihoito aloitettiin.

Maitohappoasidoosi

Yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia, joskus kuolemaan johtavaa, on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Lipoatrofia

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakarissa. Trizivir-valmisteen käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi ja heiltä on säännöllisesti tiedusteltava lipoatrofiaan liittyvistä merkeistä. Kun näitä merkkejä todetaan, Trizivir-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Trizivirin yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia. Abakaviirin, tsidovudiinin tai lamivudiinin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai merkkejä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden lisäksi.

Jos potilas ottaa yliannoksen, häntä on seurattava toksisten oireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja oireenmukaista hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannostuksen hoidossa; tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Hemodialyysillä ja vatsaontelonhuuhtelulla vaikuttaa olevan vähän vaikutusta tsidovudiinin poistumiseen, mutta ne edistävät glukuronimetaboliitin poistumista. Ei tiedetä voidaanko abakaviirin poistumista lisätä vatsaontelonhuuhtelulla tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Systeemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR04.

Vaikutusmekanismi

Abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini ovat kaikki nukleosidianalogisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä ja potentteja, selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n inhibiittoreita.

Kaikki kolme vaikuttavaa ainetta metaboloituvat solunsisäisten kinaasien avulla portaittain 5'-trifosfaateiksi (TP). Lamivudiini-TP, karboviiri-TP (abakaviirin aktiivi trifosfaattimuoto) ja tsidovudiini-TP ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja estävät sitä kompetitiivisesti. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon (MP) asettuminen viruksen DNA-ketjuun, josta aiheutuu ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri-, lamivudiini- ja tsidovudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA polymeeraaseja kohtaan on huomattavasti vähäisempi.

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiiini ja nevirapiini). Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: didanosiiini ja interferoni alfa). Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) didanosiiinin, emtrisitabiinin, stavudiinin tai tenofoviirin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

In vitro -resistenssi

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I tai vielä useammin M184V aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa.

Abakaviirille resistenttejä HIV-1 kantoja on kehittynyt *in vitro*. Näissä on tapahtunut muutoksia käänteiskopioijakodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F). Resistenssin kehittyminen abakaviirille *in vitro* on suhteellisen hidasta. Tarvitaan useita mutaatioita ennen kuin EC50 nousee niin paljon verrattuna villiin viruskantaan, että sillä on kliinistä merkitystä.

In vivo -resistenssi (potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä):

Potilailla, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviruslääkitystä, kehittyi M184V tai M184I variantteja. Useimmilla potilailla, joilla abakaviiria sisältävä hoito epäonnistui virologisesti keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa yhdessä Combivirin kanssa (Combivir = lamivudiini + tsidovudiini yhdistelmätabletti) joko ei ollut NRTI-lääkkeisiin liittyviä muutoksia alkutilanteeseen verrattuna (15 %) tai vain M184V:tä tai M184I:tä valikoitui (78 %). M184V:n tai M184I:n valikoituminen oli yleistä (85 %) ja L74V:n, K65R:n ja Y115F:n valikoitumista ei havaittu (ks. taulukko alla). Tsidovudiiniin liittyviä tymidiinianalogimutaatioita (TAM:eja) havaittiin myös (8 %).

Hoito	abakaviiri + Combivir
potilasmäärä	282
hoito epäonnistui virologisesti (lkm)	43
hoidonaikaisten genotyyppien lkm	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs¹	3 (8 %)

1. Niiden potilaiden määrä, joiden tymidiinianalogimutaatioiden (TAM) määrä on ≥ 1 .

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiinianalogeja käytetään yhdessä abakaviirin kanssa. Yhdessä kuuden tutkimuksen meta-analyysissä TAM:eja ei kehittynyt hoitoyhdistelmissä, jotka sisälsivät abakaviiria, mutta eivät tsidovudiinia (0/127), mutta niitä kehittyi yhdistelmissä, joissa oli abakaviiria ja tymidiinianalogi tsidovudiinia (22/86, 26 %). Lisäksi L74V:n ja K65R:n valikoituminen väheni, kun hoitoon lisättiin tsidovudiini (K65R: ilman tsidovudiinia 13/127, 10 %; tsidovudiinin kanssa 1/86, 1 %; L74V: ilman tsidovudiinia 51/127, 40 %; tsidovudiinin kanssa 2/86, 2 %).

In vivo -resistenssi (potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä)

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1 infektoituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää hoitoa ja siihen liittyy voimakas resistenssi lamivudiinille. *In vitro* tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisen huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Samaten TAM:t saavat aikaan resistenssiä tsidovudiinille.

Kliinisissä näytteissä potilailta, joiden virusreplikaatio ei ole hallinnassa ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita NRTI-lääkkeitä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen tutkimuksen meta-analyysi, joissa abakaviiri lisättiin tehostamaan hoitoa, 166 potilaasta 123:lla (74 %) oli M184V/I:tä, 50:llä (30 %)

T215Y/F:ää, 45:llä (27 %) M41L:ää, 30:lla (18 %) oli K70R:ää ja 25:llä (15 %) D67N:ää. K65R:ää ei esiintynyt ja L74V ja Y115F olivat harvinaisia (≤ 3 %). Genotyypin ennustavuutta koskeva regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1 RNA:n [vRNA:n], CD4+ -solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kun potilaalla on kolme tai useampia NRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, tähän liittyi heikentynyt vaste viikon 4 kohdalla ($p = 0,015$) tai keskimäärin viikon 24 kohdalla neljä tai useampia mutaatioita ($p \leq 0,012$). Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V751:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiri-resistenssin.

alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymi-mutaatio	Viikko 4 (n = 166)		
	n	keskimääräinen vRNA-muutos (\log_{10} kopiota/ml)	osuus potilaista, joilla vRNA:ta < 400 kopiota/ml
ei yhtään	15	-0,96	40 %
vain M184V	75	-0,74	64 %
mikä tahansa yksi NRTI-mutaatio	82	-0,72	65 %
mitkä tahansa kaksi NRTI-mutaatiota	22	-0,82	32 %
mitkä tahansa kolme NRTI-mutaatiota	19	-0,30	5 %
neljä NRTI-mutaatiota tai enemmän	28	-0,07	11 %

Fenotyyppinen resistenssi ja ristiresistenssi

Fenotyyppinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMEja. Fenotyyppinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyy vain joko M184V- tai M184I -mutaatioon on rajallista. Tsidovudiini, didanosiiini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1-variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosiiinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosiiinin ja lamivudiinin välille. M184V yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Abakaviirin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja.

Ristiresistenssi abakaviirin, lamivudiinin tai tsidovudiinin ja muiden luokkien antiretroviruslääkkeiden (esim. proteaasi-inhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien) estäjien välillä on epätodennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhdessä randomoidussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmää yhdistelmään indinaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä. Johtuen korkeasta keskeyttäneiden osuudesta (42 % potilaista keskeytti ennen 48. viikkoa), varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä hoitoyhdistelmien paremmuudesta viikon 48. kohdalla. Vaikka abakaviiria ja indinaviiria sisältävien yhdistelmien virologinen teho oli samanlainen, mitattuna niiden potilaiden osuutena, joilla oli viruksia alle havainnointikynnyksen (< 400 kopiota / ml, "intention to treat" -analyysi, ITT, 47 % abakaviiri- vs 49 % indinaviiriryhmä; "as treated" -analyysi (AT), 86 % abakaviiri- ja 94 % indinaviiriyhdistelmä), tulokset puolsivat indinaviiriyhdistelmää, erityisesti siinä potilasryhmässä, jossa oli aloitusvaiheessa korkea viruskuormitus (> 100000 kopiota / ml): ITT abakaviiri 46 % vs indinaviiri 55 %; AT abakaviiri 84 % vs indinaviiri 93 %.

ACTG5095 oli satunnaistettu (1:1:1) plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 1 147 HIV-1-infektioitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalilääkitystä.

Tutkimuksessa verrattiin kolmea lääkeyhdistelmää: tsidovudiini (ZDV), lamivudiini (3TC), abakaviiri (ABC), efavirentsi (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. Keskimäärin (mediaani) 32 viikon seurannan jälkeen kolmoishoito, johon sisältyi kolme nukleosidia ZDV/3TC/ABC osoittautui virologisesti huonommaksi kuin tutkimuksen kaksi muuta lääkeyhdistelmää riippumatta alkutilanteen viruskuormasta (< tai > 100000 kopiota/ml). 26 %:lla ZDV/3TC/ABC-ryhmän potilaista, 16 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilaista ja 13 %:lla neljän lääkkeen ryhmästä hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti (HIV RNA > 200 kopiota/ml). Viikon 48 kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla HIV RNA:ta oli < 50 kopiota/ml oli 63 % ZDV/3TC/ABC-ryhmässä, 80 % ZDV/3TC/EFV-ryhmässä ja 86 % ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmässä. Tutkimuksen turvallisuutta valvova työryhmä keskeytti tutkimuksen ZDV/3TC/ABC-haaran osalta tässä vaiheessa, koska tässä ryhmässä hoito epäonnistui virologisesti suuremmalla osuudella potilaista kuin muissa ryhmissä. Muita tutkimusryhmiä jatkettiin sokkoutettuna. Keskimäärin (mediaani) 144 viikon seurannan jälkeen 25 %:lla ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmän potilaista ja 26 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilailla hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa ajassa, jonka kuluttua todettiin ensimmäinen virologinen epäonnistuminen (p = 0,73, log rank -testi). Tässä tutkimuksessa ABC:n lisääminen ZDV/3TC/EFV-yhdistelmään ei lisännyt hoidon tehoa merkittävästi.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Hoidon virologinen epäonnistuminen (HIV RNA > 200 kopiota/ml)	32 viikkoa	26 %	16 %	13 %
	144 viikkoa	-	26 %	25 %
Hoidon virologinen onnistuminen viikon 48 kohdalla HIV RNA < 50 kopiota/ml		63 %	80 %	86 %

Pienessä avoimessa tutkimuksessa potilaista, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja jotka saivat abakaviiria, lamivudiinia, tsidovudiinia ja efavirentsiä, noin 90 %:lla virusten määrä laski alle mitattavan tason (< 400 kopiota/ml) ja 80 %:lla määrä oli < 50 kopiota/ml 24 viikon hoidon jälkeen.

Toistaiseksi ei ole tietoa Trizivirin käytöstä potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin runsaasti lääkitystä, potilailla, joihin muu hoito ei ole tehonnut tai potilailla, joiden tauti on edennyt pitkälle (CD4 solujen määrä alle 50/mm³).

Tämän nukleosidiyhdistelmähoidon hyöty paljon hoitoa saaneilla potilailla riippuu aikaisemman hoidon luonteesta ja kestosta, koska se on voinut sada aikaan HIV-1 variantteja, jotka ovat ristiresistenttejä abakaviirille, tsidovudiinille tai lamivudiinille.

Toistaiseksi Trizivirin tehosta ja turvallisuudesta yhdessä ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien tai proteaasi-inhibiittorien kanssa ei ole riittävästi tietoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini imeytyvät nopeasti ja hyvin maha-suolikanavasta. Abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 %, lamivudiinin noin 80–85 %, ja tsidovudiinin noin 60–70 %.

HIV-infektoituneilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin vakaan tilan farmakokineettiset arvot olivat samanlaiset pelkän Trizivirin ottamisen ja lamivudiini/tsidovudiiniyhdistelmätabletin ja abakaviirin ottamisen jälkeen. Arvot olivat myös samanlaiset kuin terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä Trizivirin hyötyosuustutkimuksissa.

Hyötyosuustutkimuksessa verrattiin Triziviriä yhdessä otettuihin abakaviiriin (300 mg), lamivudiiniin (150 mg) ja tsidovudiiniin (300 mg). Myös ruoan vaikutusta imeytymisen nopeuteen ja määrään

tutkittiin. Trizivirin osoitettiin olevan hyötyosuudeltaan samanlainen kuin erikseen otetut abakaviiri 300 mg, lamivudiini 150 mg ja tsidovudiini 300 mg AUC_{0-∞}:n ja C_{max}:in suhteen. Ruoka hidasti Trizivirin imeytymisnopeutta (C_{max} laski hieman keskim. 18–32 %) ja t_{max} piteni hieman (noin 1 h)), mutta imeytymisen määrässä (AUC_{0-∞}) ei ollut eroa. Eroja ei katsota kliinisesti merkittävästi ja Trizivirin ottamiselle ei aseteta ruokarajoituksia.

Terapeuttisella annoksella (yksi Trizivir-tabletti kahdesti vuorokaudessa) abakaviirin vakaan tilan C_{max} oli potilailla 3,49 µg/ml (45 %), lamivudiinin 1,33 µg/ml (33 %) ja tsidovudiinin 1,56 µg/ml (83 %). Vastaavia C_{min}-arvoja ei voitu selvittää abakaviirille. Lamivudiinin vastaavat C_{min}-arvot olivat 0,14 µg/ml (70 %) ja tsidovudiinin 0,01 µg/ml (64 %). Abakaviirin keskimääräinen AUC 12-tunnin annosvälin ajan oli 6,39 µg.h/ml (31 %), lamivudiinin 5,73 µg.h/ml (31 %) ja tsidovudiinin 1,50 µg.h/ml (47 %).

Kun tsidovudiinia annettiin samanaikaisesti lamivudiinin kanssa sen C_{max} nousi jonkin verran (28 %), mutta kokonaisaltistus (AUC:nä) ei muuttunut merkittävästi. Tsidovudiinilla ei ole vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Abakaviirilla on vaikutusta tsidovudiiniin (C_{max} laskee 20 %) ja lamivudiiniin (C_{max} laskee 35 %).

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset jakautumistilavuudet olivat 0,8, 1,3 ja 1,6 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen tärkeimpään plasmaproteiiniin, albumiiniin, vähäistä (alle 36 % seerumin albumiiniin *in vitro*). Tsidovudiinista sitoutuu plasman proteiineihin 34 – 38 %. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että terapeuttisilla annoksilla abakaviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin vain vähän tai kohtalaisesti (n. 49 %). Tämä viittaa siihen, että plasmaproteiineihin sitoutumiseen liittyvät yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Trizivirilla ei odoteta olevan interaktioita, jotka liittyvät plasmaproteiineihin sitoutumiseen.

Abakaviiri, lamivudiini, ja tsidovudiini läpäisevät veri-aivoesteeseen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen CSF/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia peroraalisen annon jälkeen oli lamivudiinilla noin 0,12 ja tsidovudiinilla noin 0,5. Lamivudiinin pääsystä keskushermostoon tai sen kliinisestä merkityksestä ei ole täsmällistä tietoa.

Abakaviirilla tehtyjen tutkimusten mukaan CSF/plasman AUC välinen suhde oli 30–44 %. Korkeimpien pitoisuuksien mitatut arvot olivat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC₅₀:een, joka on 0,08 µg/ml tai 0,26 µM, kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

Biotransformaatio

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5-10 %) ja plasmaproteiineihin sitoutumisen vuoksi.

Tsidovudiinin päämetaboliitti sekä plasmassa että virtsassa on 5'-glukuronidi. Sitä on n. 50 – 80 % munuaisten kautta erittyvästä annoksen osuudesta. 3' amino- 3' -deoksitymidiini (AMT) on tsidovudiinin metaboliitti, jota on todettu iv-annon jälkeen.

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Vain noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä. Tärkeimmät metaboliarit ihmisessä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronoituminen 5-karboksyylilhapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joita on noin 66 %:ia virtsaan erittyvästä annoksesta.

Eliminaatio

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18 – 19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg. Pääasiallinen eliminaatiotie on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että sillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilailla, joilla kreatiinipuhdistuma on ≤ 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

Laskimonsisäisesti annetun tsidovudiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 1,1 tuntia ja keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli 1,6 l/h/kg. Tsidovudiinin puhdistuma munuaisten kautta on arvioitu 0,34 l/h/kg:ksi, mikä osoittaa, että se eliminoituu sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyistä. Tsidovudiinipitoisuudet ovat suurentuneita potilailla, joiden munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Toistuva annostelu 300 mg kahdesti vuorokaudessa ei aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri metaboloituu ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppu eliminoituu ulosteeseen.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen abakaviirista ja lamivudiinista ja tsidovudiinista. Maksakirroosipotilaista olevan vähäisen tiedon mukaan näyttää siltä, että tsidovudiini voi kumuloitua potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, johtuen glukuronidoitumisen vähenemisestä. Potilaista, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai voimakkaasti heikentynyt, saatu tieto osoittaa, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole paljon vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5–6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen, keskimääräinen AUC-arvo oli 24,1 (vaihteluväli 10,4–54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tutkimustulosten mukaan abakaviirin AUC oli keskimäärin (90 % CI) 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille. Abakaviirista ja tsidovudiinista saadun tiedon perusteella Trizivir-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 5 – 7 tuntia. Sen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg, pääosin munuaisten kautta (> 70 %), orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän kautta. Tutkimukset potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt osoittavat, että munuaisten toimintahäiriö vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon.

Laskimonsisäisesti annetun tsidovudiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 1,1 tuntia ja keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli 1,6 l/h/kg. Tsidovudiinin puhdistuma munuaisten kautta on arvioitu 0,34 l/h/kg:ksi, mikä osoittaa, että se eliminoituu sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyistä. Tsidovudiinipitoisuudet ovat suurentuneita potilailla, joiden munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti, on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Sen vuoksi annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Koska lamivudiinin ja tsidovudiinin annoksia voi olla tarpeen muuttaa, suositellaan, että potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) käytetään erillisiiä

tavanomaisissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa. Tämä tutkimus ei tuonut näyttöä siitä, että istukan läpi kulkeutuva tsidovudiini olisi karsinogeeni.

Johtopäätös on, että koska ensimmäisen tutkimuksen tiedot istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta viittaavat hypoteettiseen riskiin, tätä on verrattava osoitettuihin hoidollisiin hyötyihin.

Hiirillä ja rotilla tehdyt, suun kautta annosteltua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli korkeinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jossa annos hiirille oli 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, oli 3- ja 7-kertaiset verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana.

Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Toistuvien annosten toksikologia

Pre-kliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei viittaa siihen, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metabolian induktiota.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna ihmisten odotettuihin altistuksiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksikologia

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen vähäisillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes suurilla systeemisillä altistuksilla. Tsidovudiinilla oli samanlainen vaikutus molempiin eläinlajeihin, mutta vain erittäin suurina systeemisinä altistuksina. Emolle toksisilla annoksilla organogeneesin aikana rotille annettu tsidovudiini lisäsi epämuodostumien ilmaantuvuutta, mutta pienillä annoksilla ei havaittu sikiön epämuodostumia.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkiuille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla mutta ei kaniineilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden määrien lisääntyminen. Tästä alkio/sikiötoksisuudesta johtuen abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus osoitti, että abakaviirilla ei ole vaikutusta koiraan tai naaraan hedelmällisyyteen. Samaten lamivudiinilla ja tsidovudiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen. Tsidovudiinin ei ole osoitettu vaikuttavan ihmisellä siittiöiden määrään, morfologiaan ja liikkuvuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa,
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A),
magnesiumstearaatti.

Tabletin kalvopäälllys:

Opadry-vihreä 03B11434 joka sisältää: hypromelloosia, tinaanidioksidia, polyetyleeniglykolia, indigokarmiini alumiinumlakkaa, keltaista rautaoksidia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Trizivir tabletit ovat saatavilla 60 tabletin pakkauksissa joko läpinäkymättömissä valkoisissa PCTFE/PVC-Al läpipainolevyissä tai lapsiturvallisissa PVC/PCTFE/PVC-Al/Paperi läpipainolevyissä, tai lapsiturvallisissa 60 tabletin HDPE-pulloissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/00/156/002 – läpinäkymätön valkoinen PCTFE/PVC-Al läpipainopakkaus (60 tablettia)
EU/1/00/156/003 - pullopakkaus (60 tablettia)
EU/1/00/156/004 – lapsiturvallinen PVC/PCTFE/PVC-Al/Paperi läpipainopakkaus (60 tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 28.12.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS x 60 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri/lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
abakaviiria 300 mg (sulfaattina)
lamivudiinia 150 mg
tsidovudiinia 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa.

VAROITUS! Jos saat yliherkkyyteen viittaavia oireita, ota HETI yhteyttä lääkäriin.

”Vedä tästä” (liitteenä varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

LOT
(Eränumero)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

trizivir

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
LÄPIPAINOPAKKAUS x 60 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg
abakaviiri/lamivudiini/tsidovudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare BV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLOPAKKAUS x 60 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri/lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
abakaviiria 300 mg (sulfaattina)
lamivudiinia 150 mg
tsidovudiinia 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa.

VAROITUS! Jos saat yliherkkyyteen viittaavia oireita, ota **HETI** yhteyttä lääkäriin.

”Vedä tästä” (liitteenä varoituskortti)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/156/003

13. ERÄNUMERO

LOT
(Eränumero)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

trizivir

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLOPAKKAUKSEN NIMILIPPU x 60 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri/lamivudiini/tsidovudiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
abakaviiria 300 mg (sulfaattina)
lamivudiinia 150 mg
tsidovudiinia 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/156/003

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

TRIZIVIR TABLETIT – VAROITUSKORTTI (läpipaino- ja pullopakkaukset)

SIVU 1

TÄRKEÄÄ - VAROITUSKORTTI
TRIZIVIR (abakaviirisulfaatti / lamivudiini /
tsidovudiini) tabletit
Pidä kortti aina mukana

Koska Trizivir sisältää abakaviiria, jotkut Triziviriä saavat potilaat voivat saada yliherkkyyssreaktion (vakavan allergisen reaktion), joka voi olla hengenvaarallinen, jos Trizivir-hoitoa jatketaan. **OTA HETI YHTEYTTÄ LÄÄKÄRIIN, joka kertoo sinulle onko sinun lopetettava Trizivirin ottaminen, jos:**

1) saat ihottumaa TAI

2) sinulla on yksi tai useampia oireita vähintään kahdesta seuraavasta ryhmästä:

- kuume
- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Jos olet lopettanut Trizivirin ottamisen saamasi yliherkkyyssreaktion vuoksi, **ÄLÄ KOSKAAN OTA** Triziviriä, tai muuta abakaviiria sisältävää valmistetta (**Kivexaa, Ziagenia tai Triumeqia**) uudestaan, **koska jo muutamassa tunnissa** verenpaineesi voi laskea hengenvaarallisen alas tai voit kuolla.

(Ks. kortin kääntöpuoli)

SIVU 2

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos saat Triziviristä yliherkkyyssreaktion. Kirjoita alle lääkärin yhteystiedot:

Lääkärin nimi.....

puhelinnumero:.....

Jos oma lääkäri ei ole tavoitettavissa, kysy kiireellisesti neuvoa joltain muulta lääkäriltä (esim. lähimmän sairaalan ensiavusta).

Halutessasi yleistä Triziviriä koskevaa tietoa, ota yhteyttä: GlaxoSmithKline Oy, puh +358 (0) 10 30 30 30

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg kalvopäällysteiset tabletit *abakaviiri / lamivudiini / tsidovudiini*

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- **Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.**

TÄRKEÄÄ – yliherkkyysoireet

Trizivir sisältää abakaviiria (jota on vaikuttavana aineena myös Kivexa-, Triumeq- ja Ziagen-nimisissä lääkkeissä). Jotkut abakaviiria ottavat voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion), joka voi olla hengenvaarallinen, jos he jatkavat abakaviiria sisältävien valmisteiden ottamista.

Lue huolella otsikon "Yliherkkyysoireet" alla oleva laatikoitu tieto kohdassa 4.

Trizivir-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa abakaviiriyliherkkyydestä. **Irrota kortti ja pidä se aina mukana.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trizivir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Triziviriä
3. Miten Triziviriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trizivirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trizivir on ja mihin sitä käytetään

Triziviriä käytetään aikuisten HIV-infektioiden (ihmisen immuunivirus) hoitoon.

Trizivir sisältää kolmea HIV:n hoitoon käytettävää vaikuttavaa ainetta: abakaviiria, lamivudiinia ja tsidovudiinia. Nämä ovat kaikki *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi (NRTI)* kutsuttuja antiretroviruslääkkeitä.

Trizivir auttaa pitämään tautisi kurissa. Se ei paranna HIV-infektiota; se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Tämä auttaa kehoasi lisäämään CD4-solujen määrää. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Trizivir ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Triziviriä

Älä ota Triziviriä:

- jos olet **allerginen (yliherkkä)** abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle – **Kivexalle, Triumeqille tai Ziagenille**), lamivudiinille tai tsidovudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto kohdassa 4.

- jos sinulla on **vakavia munuaisvaivoja**
- **jos veresi punasolujen määrä on hyvin pieni (anemia) tai veresi valkosolujen määrä on hyvin pieni (neutropenia).**
Tarkista lääkäriltä, jos arvelet jonkin näistä koskevan sinua.

Ole erityisen varovainen Trizivirin suhteen

Jotkut Triziviriä saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Trizivirin ottoa ilman lääkärin kehotusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen).
Keskustele lääkärin kanssa ennen Trizivirin käyttöä, jos jokin ylläolevista koskee sinua.
Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana.
Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden** (vakavan allergisen reaktion).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Sydänkohtausvaara

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa lisätä riskiä saada sydänkohtaus.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänvaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi lisätä sydänsairauden riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Trizivir-hoitoa ellei lääkäri neuvo sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin Triziviriä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Trizivir-hoidon aikana.

Lue kohta "Muut mahdolliset Trizivirin haittavaikutukset" tämän selosteen kohdassa 4.

Muut lääkevalmisteet ja Trizivir

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt **muuta lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Trizivir-hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Trizivirin kanssa:

- stavudiini tai emtritsitabiini, jotka ovat **HIV-lääkkeitä**
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, jotka ovat **HIV-** tai **hepatiitti B -lääkkeitä**
- ribaviriini tai gansikloviiri-injektiot, jotka ovat **viruslääkkeitä**
- korkeat annokset trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää, joka on **antibiootti**
- kladribiini (käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon).

Kerro lääkärille, jos saat jotain yllämainituista lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta tai tehdä haittavaikutukset pahemmiksi

Näitä lääkkeitä ovat mm:

- natriumvalproaatti, joka on **epilepsialääke**
- interferoni, joka on **viruslääke**

- pyrimetamiini, jota käytetään **malarian** ja muiden parasiitti-infektioiden hoitoon
- dapsoni, jota käytetään **keuhkokuumeen** estämiseen ja iho-infektioiden hoitoon
- flukonatsoli tai flusytosiini, jotka ovat **sienilääkkeitä** mm. sammaksen hoitoon
- pentamidiini tai atovakoni, joita käytetään parasiitti-infektioiden, kuten *pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen (kutsutaan usein PCP:ksi) hoitoon
- amfoterisiini tai trimetopriimisulfa, joilla hoidetaan **sieni- ja bakteeri-infektioita**
- probenesidi, jota käytetään **kihdin** ja vastaavien tilojen hoitoon ja jota annetaan yhdessä jonkin antibiootin kanssa niiden tehon lisäämiseksi
- **metadoni**, jota käytetään **heroiinin korvaushoidossa**
- vinkristiini, vinblastiini tai doksorubisiini, jotka ovat **syöpälääkkeitä**.
Kerro lääkärille, jos saat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Joillakin lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Trizivirin kanssa

Näitä lääkkeitä ovat mm.:

- **klaritromysiini**, joka on antibiootti
Jos otat klaritromysiiniä, ota annoksesi vähintään kaksi tuntia ennen Trizivirin ottamista tai kaksi tuntia sen jälkeen.
- **fenytoiini**, joka on **epilepsialääke**.
Kerro lääkärille, jos otat fenytoiinia. Lääkäri voi seurata tilaasi tavallista tarkemmin Trizivirihoidon aikana.
- säännöllisesti käytettävät **sorbitolia ja muita sokerialkoholeja** (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä).
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain yllämainituista lääkkeistä.
- **riosiguaatti, korkean verenpaineen hoitoon verisuonissa**, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimot). Lääkärisi saattaa joutua pienentämään riosiguaattiansi, sillä abakaviiri voi suurentaa veren riosiguaattipitoisuuksia.

Metadoni ja Trizivir

Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos otat metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannostasi voidaan joutua muuttamaan.

Raskaus

Jos olet raskaana, jos tulet raskaaksi tai jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa Trizivirin sinulle ja lapsellesi aiheuttamista vaaroista ja hyödyistä.

Trizivir ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille. Jos olet ottanut Trizivir-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymiä estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Imetys

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Pieni määrä Trizivirin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trizivir voi aiheuttaa pyörrytystä ja sillä voi olla muita haittavaikutuksia, jotka voivat häiritä keskittymiskykyäsi.

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi huonoksi.

Tärkeää tietoa joistain Trizivir-tablettien sisältämistä muista aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Triziviriä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Trizivirin ottamista ilman lääkärin kehotusta.

Kuinka paljon Triziviriä on otettava

Tavallinen Trizivir-annos aikuisille on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.

Ota tabletit säännöllisesti samaan aikaan siten, että annosten välillä on noin 12 tuntia.

Niele tabletit kokonaisina veden kanssa. Trizivir voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän Triziviriä kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa Triziviriä, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

Jos unohdat ottaa Triziviriä

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

On tärkeää ottaa Trizivir säännöllisesti, koska jos otat sitä epäsäännöllisin välein, se ei ehkä tehoa HIV-infektioosi ja yliherkkyysoireiden todennäköisyys voi kasvaa.

Jos olet lopettanut Trizivirin oton

Jos olet lopettanut Trizivirin oton mistä tahansa syystä - varsinkin siitä syystä, että koet saaneesi haittavaikutuksia tai siksi että sinulla on muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyykö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet liittyä siihen, **sinua kielletään koskaan enää ottamasta Triziviriä tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (Kivexaa, Triumeqia tai Ziagenia).** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Jos lääkäri sanoo, että voit aloittaa Trizivir-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavissa lääketieteellistä apua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Trizivir-hoito aiheuttaa usein rasvan menetystä jaloista, käsivarsista ja kasvoista (lipoatrofia). Tämä kehon rasvakato ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito lopetetaan. Lääkäri seuraa lipoatrofian merkkejä. Kerro lääkärille, jos huomaat rasvan menetystä jaloissa, käsissä ja kasvoissa. Näiden merkkien ilmetessä Trizivir-hoito on lopetettava ja HIV-infektion hoitoa on muutettava.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, ei voida aina sanoa johtuvatko oireet Triziviristä, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-infektiosta. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden** (vakavan allergisen reaktion), jota kuvataan tässä pakkauselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on

"Yliherkkyysoireet". **On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.**

Alla lueteltujen Trizivirin haittavaikutusten lisäksi hoidon aikana voi kehittyä muitakin tiloja. On tärkeää lukea toisaalla tässä selosteessa oleva tieto kohdasta "Muut mahdolliset Trizivirin haittavaikutukset".

Yliherkkyysoireet

Trizivir sisältää **abakaviiria** (jota on vaikuttavana aineena myös **Kivexa-**, **Triumeq-** ja **Ziagen-** nimisissä lääkkeissä). Abakaviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyysoireena. Näitä yliherkkyysoireita on havaittu useammin abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

Kuka tahansa Triziviriä saava potilas voi saada abakaviirista yliherkkyysoireen, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Trizivir-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on **HLA-B*5701**-geeni on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyysoire (mutta voit saada reaktion, vaikka sinulla ei olisi tätä geeniä). Sinulta pitäisi olla geenitestillä tarkistettu, onko sinulla tämä geeni jo ennen kuin hoito on aloitettu. **Jos tiedät, että sinulla on tämä geeni, sinun on ehdottomasti kerrottava tästä lääkärille ennen kuin otat Triziviriä.**

Noin 3–4 sadasta kliinisessä lääketutkimuksessa abakaviiria saaneesta potilaasta, jolla ei ollut HLA-B*5701-geeniä, sai yliherkkyysoireen.

Millaisia reaktion oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

- **kuume ja ihottuma.**

Muita yleisiä oireita ovat:

- pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat mm.:

Nivel- tai lihaskivut, kaulan alueen turpoaminen, hengenahdistus, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

Koska näitä yliherkkyysoireita tapahtuu?

Yliherkkyysoire voi alkaa koska tahansa Trizivir-hoidon aikana, mutta ne ovat todennäköisempiä kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

1 jos saat ihottumaa TAI

2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireryhmästä:

- kuume
- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan Trizivir-hoidon.

Jos olet lopettanut Trizivirin oton

Jos olet lopettanut Trizivirin oton yliherkkyysoireen vuoksi, et saa **KOSKAAN ENÄÄ ottaa Triziviriä tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (Kivexaa, Triumeqia tai Ziagenia)**. Jos otat, verenpaineesi voi laskea vaarallisen alas jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan.

Jos olet lopettanut Trizivirin käytön mistä syystä tahansa - varsinkin, koska koit, että sait haittavaikutuksia tai koska sinulla oli muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan. Lääkäri tarkistaa liittyivätkö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyysoireita, **sinua kielletään koskaan ottamasta Triziviriä tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (Kivexaa, Triumeqia tai Ziagenia) uudestaan.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortin oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudestaan, ovat saaneet yliherkkyysoireita.

Erittäin harvoin myös sellaiset henkilöt, jotka ovat aiemmin ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä ilman yliherkkyysoireita, ovat saaneet yliherkkyysoireita, kun he ovat aloittaneet näiden lääkkeiden uudestaan.

Jos lääkäri on sitä mieltä, että voit aloittaa Trizivir-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavana lääketieteellistä apua.

Jos olet yliherkkä Trizivirille, palauta kaikki käyttämättömät Trizivir-tablettisi hävitettäväksi turvallisesti. Kysy ohjeita lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Trizivir-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyysoireista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **useammalla kuin yhdellä kymmenestä:**

- päänsärky
- pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- yliherkkyysoireet
- oksentelu
- ripuli
- mahakivut
- ruokahaluttomuus
- huimaus
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- univaikeudet
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- yskä
- nenän ärsytys tai vuotaminen
- ihottuma
- hiusten lähtö.

Yleisiä verikokeissa nähtäviä haittavaikutuksia:

- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia / leukopenia*)
- maksaentsyymiarvojen nousu
- veren *bilirubiinin* (maksan tuottama aine) määrän nousu, mikä voi tehdä ihosi kellertäväksi.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta**:

- hengästyminen
- ilmavaivat
- kutina
- lihasheikkous.

Melko harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:

- veren hyytymisen kannalta tärkeiden verisolujen määrän lasku (*trombosytopenia*) tai kaikenlaisten verisolujen määrän lasku (*pansytopenia*).

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta**:

- maksan häiriöt, kuten keltaisuus, suurentunut maksa, rasvamaksa, maksatulehdus (*hepatiitti*)
- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä; ks. jäljempänä kohta "*Muut mahdolliset Trizivirin haittavaikutukset*")
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- rintakipu; sydänlihaksen sairaus (*kardiomyopatia*)
- kouristukset
- depressio, ahdistuneisuus, keskittymiskyvyttömyys, väsymys
- ruoansulatusvaivat, makumuutokset
- kynsien, ihon tai suun sisäpuolen ihon värimuutokset
- influenssankaltaiset oireet - vilunväristykset ja hikoilu
- ihon pistely
- heikkouden tunne jäsenissä
- lihaskudoksen hajoaminen
- tunnottomuus
- virtsaamistarpeen tihentyminen
- miesten rintojen suureneminen.

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia ovat:

- amylaasiksi kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen
- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta**:

- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoilla tumma rinki) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vakavampi muoto ihottumaa, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:lla kehon alueesta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*).

Jos havaitset tällaisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin harvinainen verikokeissa nähtävä haittavaikutus:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren puna- tai valkosoluja (*aplastinen anemia*).

Jos saat näitä haittavaikutuksia

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi haittavaikutus on vakava, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Muut mahdolliset Trizivirin haittavaikutukset

Trizivir voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

Infektion ja tulehduksen oireet

Vanhat infektiot voivat uusia

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja

siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektoita (opportunisti-infektioita) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektoita vastaan. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkava heikkous, joka etenee kohti vartaloa.

Jos saat infektion oireita Trizivir-hoidon aikana:

Kerro heti lääkärille. Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava haittavaikutus

Joillekin Trizivir-valmistetta käyttäville potilaille kehittyy maitohappoasidoosiksi kutsuttu tila ja siihen liittyen maksa voi suurentua.

Maitohappoasidoosissa elimistöön kertyy maitohappoa. Tämä on harvinaista, jos se on kehittyykseen, se yleensä kehittyy muutaman hoitokuukauden jälkeen. Se voi olla hengenvaarallista ja aiheuttaa sisäelinten toiminnan lakkaamisen.

Maitohappoasidoosi kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on maksasairaus, tai jotka ovat lihavia (hyvin ylipainoisia), erityisesti naisille.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- pahoinvointi, oksentelu
- vatsakipu
- yleinen huonovointisuuden tunne
- ruokahaluttomuus, painon lasku
- syvä, nopea, vaikeutunut hengitys
- jäsenten tunnottomuus tai heikkous.

Lääkäri seuraa tilaasi hoidon aikana maitohappoasidoosin oireiden havaitsemiseksi. Jos sinulla on jokin yllä luetelluista oireista tai muita sinua huolestuttavia oireita:

Ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Sinulla voi olla luusto-ongelmia

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy osteonekroosiksi kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee, koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- jotka käyttävät alkoholia
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- jotka ovat ylipainoisia.

Osteonekroosin oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

Kerro asiasta lääkärille.

Verikokeissa voi käydä ilmi muita haittavaikutuksia

Trizivir voi aiheuttaa myös:

- veren maitohappotason nousua, mikä voi joskus harvoin johtaa maitohappoasidoosiin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trizivirin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trizivir sisältää

Yhdessä Trizivir kalvopäällysteisessä tabletissa on vaikuttavina aineina 300 mg abakaviiria (sulfaattina), 150 mg lamivudiinia ja 300 mg tsidovudiinia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti tabletin ytimessä. Tabletin kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia, polyetyleeniglykolia, indigokarmiini alumiinilakkaa ja keltaista rautaoksidia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Trizivir kalvopäällysteisissä tableteissa on toisella puolella kaiverrus ”GX LL1”. Ne ovat sinivihreitä, kapselin mallisia ja niitä on saatavana 60 tabletin läpipainopakkauksissa tai 60 tabletin purkkipakkauksessa, jossa on turvakorkki.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 Ltd
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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

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 BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.