

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere filmomhulde tablet bevat 300 mg abacavir (als sulfaat), 150 mg lamivudine en 300 mg zidovudine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 300 mg/150 mg/300 mg tablet bevat 2,7 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Blauwgroene capsulevormige filmomhulde tabletten met aan één kant gegraveerd "GX LL1".

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Trizivir is geïndiceerd voor de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (hiv)-infectie bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Deze vaste combinatie vervangt de drie bestanddelen (abacavir, lamivudine en zidovudine) die afzonderlijk gebruikt worden in dezelfde dosering. Het wordt aanbevolen om de behandeling met abacavir, lamivudine en zidovudine afzonderlijk te starten in de eerste 6-8 weken (zie rubriek 4.4). Er wordt aanbevolen de keuze van deze vaste combinatie niet alleen te baseren op mogelijke therapietrouwcriteria, maar voornamelijk op het verwachte effect en risico dat gerelateerd is aan de drie nucleoside-analogen.

Het voordeel van Trizivir is voornamelijk aangetoond met resultaten van studies die zijn uitgevoerd in naïeve of matig voorbehandelde patiënten in een niet-gevorderd ziektestadium. Bij patiënten met een hoge virale lading (> 100.000 kopieën/ml) vraagt de keuze van de therapie speciale aandacht (zie rubriek 5.1).

In zijn totaliteit zou de virologische suppressie met dit tripel nucleoside regime minder kunnen zijn dan de suppressie die verkregen wordt met andere multitherapieën, met name gebooste proteaseremmers of non-nucleoside reverse transcriptaseremmers. Daarom moet het gebruik van Trizivir alleen in overweging worden genomen onder speciale omstandigheden (bijvoorbeeld co-infectie met tuberculose).

Voor het starten van de behandeling met abacavir zou elke hiv-patiënt gescreend moeten worden op het drager zijn van het HLA-B\*5701-allel, ongeacht het ras (zie rubriek 4.4). Abacavir mag niet worden gebruikt bij patiënten die drager zijn van het HLA-B\*5701-allel.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De therapie moet worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van een hiv-infectie.

De aanbevolen dosering Trizivir bij volwassenen (18 jaar en ouder) is één tablet tweemaal daags.

Trizivir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Wanneer beëindiging van de therapie met een van de actieve bestanddelen van Trizivir is aangewezen, of wanneer een verlaging van de dosering noodzakelijk is, zijn abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke middelen beschikbaar.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### *Verminderde nierfunctie*

Terwijl er geen doseringsaanpassing nodig is voor abacavir bij patiënten met verminderde nierfunctie, zijn de lamivudine- en zidovudineconcentraties verhoogd bij patiënten met een verminderde nierfunctie door een afgenomen klaring (zie rubriek 4.4). Indien een aanpassing van de dosering hiervan nodig is, wordt derhalve aangeraden om bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min) abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke geneesmiddelen toe te dienen. De arts dient hiervoor de afzonderlijke Samenvattingen van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen te raadplegen. Trizivir mag niet worden toegediend aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik van Trizivir niet aanbevolen, tenzij het noodzakelijk wordt geacht. Bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6) is nauwkeurige controle vereist inclusief controle van abacavir plasmaconcentraties, indien mogelijk (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Ouderen*

Op dit moment zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten boven de 65 jaar. Het verdient echter aanbeveling extra voorzichtig te zijn in deze groep vanwege met de leeftijd samenhangende veranderingen, zoals de vermindering van de nierfunctie en veranderingen van hematologische parameters.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Trizivir bij adolescenten en kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Doseringsaanpassingen bij patiënten met hematologische bijwerkingen*

Indien het hemoglobinegehalte afneemt tot onder de 9 g/dl of 5,59 mmol/l of het aantal neutrofielen afneemt tot onder  $1,0 \times 10^9/l$  kan een aanpassing van de dosering van zidovudine nodig zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Aangezien een doseringsaanpassing met Trizivir niet mogelijk is, dienen abacavir, lamivudine en zidovudine als afzonderlijke geneesmiddelen te worden gebruikt. De arts dient hiervoor de afzonderlijke Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen te raadplegen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zie rubrieken 4.4 en 4.8.

Patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Ten gevolge van de actieve stof zidovudine is Trizivir gecontra-indiceerd bij patiënten met een abnormaal laag aantal neutrofielen ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) of een abnormaal laag hemoglobinegehalte ( $< 7,5$  g/dl of 4,65 mmol/l) (zie rubriek 4.4).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De speciale waarschuwingen en voorzorgen die van toepassing zijn op abacavir, lamivudine en zidovudine zijn opgenomen in deze rubriek. Er zijn geen extra waarschuwingen of voorzorgen van toepassing op de combinatie Trizivir.

##### Overgevoelighedsreacties (zie ook rubriek 4.8)

Abacavir wordt in verband gebracht met een risico op overgevoelighedsreacties (HSR, hypersensitivity reactions) (zie rubriek 4.8) die worden gekenmerkt door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen. Overgevoelighedsreacties zijn waargenomen bij abacavir, waarbij een aantal levensbedreigend waren en in zeldzame gevallen fataal, wanneer ze niet op de juiste manier werden behandeld.

Het risico op een overgevoelighedsreactie met abacavir is aanzienlijk groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B\*5701-allel. Bij patiënten die geen drager zijn van dit allel zijn deze overgevoelighedsreacties echter in een lagere frequentie ook gemeld.

Daarom moeten te allen tijde de volgende instructies gevolgd worden:

- De HLA-B\*5701-status moet altijd worden gedocumenteerd voordat met de behandeling wordt begonnen.
- Bij patiënten met een positieve HLA-B\*5701-status mag nooit een behandeling worden gestart met Trizivir. Dit geldt ook bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701-status van wie wordt vermoed dat ze een abacavir-overgevoelighedsreactie hebben ontwikkeld in een eerdere behandeling met abacavir (bijv. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Er moet onmiddellijk met de behandeling met Trizivir worden gestopt**, zelfs bij het ontbreken van het HLA-B\*5701-allel, als een overgevoelighedsreactie wordt vermoed. Vertraging in het stoppen van de behandeling met Trizivir nadat zich een overgevoelighedsreactie begint voor te doen kan leiden tot een levensbedreigende reactie.
- Nadat de behandeling met Trizivir is gestaakt vanwege een vermoede overgevoelighedsreactie, **mogen Trizivir en andere geneesmiddelen met abacavir** (bijv. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **nooit weer worden gestart**.
- Het opnieuw starten van de behandeling met middelen met abacavir na een verdenking van een overgevoelighedsreactie op abacavir kan leiden tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende reactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden.
- Om te voorkomen dat patiënten de behandeling met abacavir hervatten, moeten patiënten die een overgevoelighedsreactie hebben gehad geïnstrueerd worden hun resterende Trizivir-tabletten in te leveren.

##### Klinische beschrijving van overgevoelighedsreactie voor abacavir

Overgevoelighedsreacties met abacavir zijn goed in kaart gebracht dankzij klinische onderzoeken en postmarketing follow-up. Symptomen traden gewoonlijk op binnen de eerste zes weken na het begin van de behandeling met abacavir (mediane tijd tot optreden 11 dagen), **hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden**.

Bij bijna alle overgevoelighedsreacties op abacavir maken koorts en/of huiduitslag deel uit van de symptomen. Andere klachten en symptomen die zijn waargenomen als onderdeel van een overgevoelighedsreactie op abacavir worden in detail beschreven in rubriek 4.8 (Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen), waaronder respiratoire en gastro-intestinale symptomen. Belangrijk is dat dergelijke symptomen **kunnen leiden tot een verkeerde diagnose omdat een**

**overgevoeligheidsreactie kan worden aangezien voor een respiratoire aandoening (pneumonie, bronchitis, faryngitis) of gastro-enteritis.**

De symptomen die in verband gebracht worden met HSR verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk na het stopzetten van de behandeling met abacavir.

In zeldzame gevallen hadden patiënten die met abacavir waren gestopt om andere redenen dan een overgevoeligheidsreactie ook levensbedreigende reacties ontwikkeld binnen enkele uren na het opnieuw starten van abacavir (zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Het hervatten van de behandeling met abacavir moet in dergelijke gevallen worden gedaan in een omgeving waarin medische hulp onmiddellijk voorhanden is.

Lactaatacidose

Lactaatacidose wordt meestal geassocieerd met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose en is gerapporteerd bij het gebruik van zidovudine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactatemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en buikpijn), niet-specifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of zware ademhaling) of neurologische symptomen (inclusief verzwakte motoriek).

Lactaatacidose heeft een hoog sterftecijfer en kan geassocieerd worden met pancreatitis en lever- of nierfalen.

Lactaatacidose treedt in het algemeen op na enkele maanden van de behandeling.

Behandeling met zidovudine dient te worden gestaakt indien er sprake is van symptomatische hyperlactatemie, metabole/lactaatacidose, progressieve hepatomegalie of snel toenemende aminotransferasespiegels.

Voorzichtigheid is geboden wanneer zidovudine wordt toegediend aan elke patiënt (in het bijzonder obese vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en hepatische steatose (inclusief bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis C en die worden behandeld met alfa-interferon en ribavirine kunnen een speciale risicogroep vormen.

Patiënten met een verhoogd risico dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Lipoatrofie

Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat samenhangt met mitochondriale toxiciteit. De incidentie en de ernst van lipoatrofie hangen samen met cumulatieve blootstelling. Dit verlies van vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de

billen, kan irreversibel zijn indien wordt overgestapt op een regime zonder zidovudine. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van lipoatrofie tijdens de behandeling met zidovudine en zidovudine-bevattende middelen (Combivir en Trizivir). Er moet op een alternatief regime worden overgegaan indien er een verdenking is op het ontstaan van lipoatrofie.

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

#### Hematologische bijwerkingen

Anemie, neutropenie en leukopenie (gewoonlijk secundair aan neutropenie) kunnen naar verwachting optreden bij patiënten die zidovudine ontvangen. Deze bijwerkingen treden vaker op bij hogere doseringen zidovudine (1.200-1.500 mg/dag) en bij patiënten die vóór behandeling een slechte beenmergstatus bezitten, met name in het geval van een gevorderd stadium van de hiv-ziekte. Hematologische parameters dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3) bij patiënten die Trizivir ontvangen. Deze hematologische effecten worden gewoonlijk niet waargenomen voor de eerste 4 tot 6 weken van de behandeling. Het verdient in het algemeen aanbeveling om bij patiënten met symptomatische hiv in een gevorderd stadium gedurende de eerste drie maanden van de behandeling ten minste elke twee weken het bloed te controleren en vervolgens ten minste maandelijks.

Bij patiënten in een vroeg stadium van hiv komen hematologische bijwerkingen weinig frequent voor. Afhankelijk van de algemene toestand van de patiënt kan bloedonderzoek minder vaak worden uitgevoerd, bijv. eenmaal per 1 tot 3 maanden. Ook kunnen doseringsaanpassingen van zidovudine nodig zijn als ernstige anemie of beenmergsuppressie optreedt tijdens de behandeling met Trizivir of bij patiënten met een reeds bestaande beenmergdepressie, bijvoorbeeld hemoglobine < 9 g/dl (5,9 mmol/l) of <  $1,0 \times 10^9$  neutrofielen/l (zie rubriek 4.2). Aangezien een doseringsaanpassing niet mogelijk is met Trizivir dienen zidovudine, abacavir en lamivudine als afzonderlijke geneesmiddelen te worden gebruikt. De arts dient hiervoor de afzonderlijke Samenvattingen van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen te raadplegen.

#### Pancreatitis

Gevalen van pancreatitis zijn zelden waargenomen bij patiënten die zijn behandeld met abacavir, lamivudine of zidovudine. Het is echter onduidelijk of dit te wijten was aan de behandeling met andere geneesmiddelen of aan de onderliggende hiv. De behandeling met Trizivir moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen/symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden die aanleiding kunnen geven tot de diagnose pancreatitis.

#### Leverziekte

Indien lamivudine tegelijkertijd wordt gebruikt voor de behandeling van hiv en hepatitis B virus (HBV) infectie, is er bijkomende informatie beschikbaar omtrent het gebruik van lamivudine bij de behandeling van HBV in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Zeffix.

De veiligheid en doeltreffendheid van Trizivir kan niet worden vastgesteld bij patiënten met een onderliggende leverstoornis. Trizivir wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen.

Indien het gebruik van Trizivir wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met het hepatitis B-virus, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, aangezien het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis (zie Zeffix SmPC).

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

#### Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- of C-virus

Het gelijktijdig gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen als gevolg van een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

#### Kinderen en adolescenten

Trizivir wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege onvoldoende gegevens. In deze patiëntengroep kunnen overgevoeligheidsreacties moeilijk te herkennen zijn.

#### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* - CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

#### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

#### Opportunistische infecties

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Trizivir of elke andere antiretrovirale therapie een hiv-infectie niet geneest en dat zij vatbaar blijven voor opportunistische infecties en andere complicaties. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met deze aan hiv gerelateerde ziekten.

#### Myocardinfarct

In observationele studies is een verband aangetoond tussen het optreden van een myocardinfarct en het gebruik van abacavir. De patiënten die zijn onderzocht waren voornamelijk eerder behandeld met antiretrovirale therapie. Gegevens uit klinische studies lieten een beperkt aantal myocardinfarcten zien; een kleine risicotoename kon hiermee niet worden uitgesloten. In totaliteit vertoonden de beschikbare gegevens uit de observationele studies en uit de gerandomiseerde studies enige inconsequenties, waardoor een causaal verband tussen de abacavirbehandeling en het risico op het optreden van een myocardinfarct kan worden bevestigd noch weerlegd. Tot op heden is er geen algemeen aanvaard biologisch mechanisme dat een mogelijke risicotoename kan verklaren. Bij het voorschrijven van Trizivir dient actie te worden ondernomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) zoveel mogelijk te minimaliseren.

## Toediening aan mensen met een matig verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Trizivir krijgen, kan sprake zijn van een blootstelling aan lamivudine (AUC) die 1,6 tot 3,3 keer hoger is dan die van patiënten met een creatinineklaring van  $\geq 50$  ml/min. Er zijn geen veiligheidsgegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin Trizivir werd vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die lamivudine in een aangepaste dosis kregen. In de oorspronkelijke registratie-onderzoeken naar lamivudine in combinatie met zidovudine gingen hogere blootstellingen aan lamivudine gepaard met meer meldingen van hematologische toxiciteiten (neutropenie en anemie), hoewel van stopzetting vanwege zowel neutropenie als anemie sprake was bij  $< 1\%$  van de proefpersonen. Andere bijwerkingen in verband met lamivudine (zoals maag-darmstelsel- en leveraandoeningen) kunnen optreden.

Patiënten met een aanhoudende creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Trizivir krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen in verband met lamivudine, en dan met name op hematologische toxiciteiten. Als nieuwe of erger wordende neutropenie of anemie zich ontwikkelt, wordt een dosisaanpassing van lamivudine, volgens de voorschriftinformatie van lamivudine, geïndiceerd, wat niet kan worden bereikt met Trizivir. Trizivir dient te worden stopgezet en de afzonderlijke bestanddelen dienen te worden gebruikt om de behandeling samen te stellen.

### Geneesmiddeleninteracties

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Trizivir dat tegelijkertijd met non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's) of proteaseremmers (PI's) wordt gegeven (zie rubriek 5.1).

Trizivir mag niet worden ingenomen met enig ander geneesmiddel dat lamivudine bevat of met geneesmiddelen die emtricitabine bevatten.

Het gelijktijdig gebruik van stavudine en zidovudine moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Trizivir bevat abacavir, lamivudine en zidovudine, daarom zijn alle interacties die voor deze afzonderlijke middelen gevonden zijn, relevant voor Trizivir. Klinische studies hebben aangetoond dat er geen klinisch significante interacties zijn tussen abacavir, lamivudine en zidovudine.

Abacavir wordt gemetaboliseerd door UDP-glucuronyltransferase (UGT)-enzymen en door alcoholdehydrogenase; gelijktijdige toediening van induceerders of remmers van UGT-enzymen of van middelen die geëlimineerd worden door alcoholdehydrogenase zouden de blootstelling aan abacavir kunnen veranderen. Zidovudine wordt primair gemetaboliseerd door UGT-enzymen: gelijktijdige toediening van induceerders of remmers van UGT-enzymen zou de blootstelling aan zidovudine kunnen veranderen. Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door het organische kation transportsysteem (OKT); gelijktijdige toediening van lamivudine met OKT-remmers kan de blootstelling aan lamivudine verhogen.

Abacavir, lamivudine en zidovudine worden niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P<sub>450</sub> enzymen (zoals CYP 3A4, CYP 2C9 of CYP 2D6) en induceren dit enzymstelsel evenmin. Lamivudine en Zidovudine remmen cytochroom P<sub>450</sub> enzymen niet. Abacavir laat beperkte mogelijkheid tot remming van het metabolisme via het CYP3A4-enzym zien en blijkt *in vitro* CYP2C9- of CYP2D6-enzymen niet te remmen. *In vitro* studies hebben aangetoond dat abacavir



mogelijk cytochroom P<sub>450</sub> 1A1 (CYP1A1) kan remmen. Daarom is er geringe kans op interacties met antiretrovirale proteaseremmers, niet-nucleosiden en andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via de belangrijke P<sub>450</sub> enzymen.

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen. De in onderstaande tabel genoemde interacties moeten niet als een volledige opsomming worden beschouwd maar zijn wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)	Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening
<b>ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN</b>		
didanosine/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosis noodzakelijk
didanosine/lamivudine	interactie niet onderzocht	
didanosine/zidovudine	interactie niet onderzocht	
stavudine/abacavir	interactie niet onderzocht	combinatie niet aanbevolen
stavudine/lamivudine	interactie niet onderzocht	
stavudine/zidovudine	in-vitro antagonisme van anti-hiv activiteit tussen stavudine en zidovudine zou kunnen leiden tot een verminderde effectiviteit van beide geneesmiddelen	
<b>GENEESMIDDELEN TEGEN INFECTIES</b>		
atovaquon/abacavir	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn is de klinische significantie onbekend
atovaquon/lamivudine	interactie niet onderzocht	
atovaquon/zidovudine (750 mg tweemaal daags met voedsel/200 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑33% atovaquon AUC ↔	
claritromycine/abacavir	interactie niet onderzocht	afzonderlijke toediening van Trizivir en claritromycine met een tussenpoos van ten minste 2 uur
claritromycine/lamivudine	interactie niet onderzocht	
claritromycine/zidovudine (500 mg tweemaal daags/100 mg iedere 4 uur)	zidovudine AUC ↓12%	
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de Trizivir dosering noodzakelijk, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2)
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg eenmalige dosering)	lamivudine: AUC ↑40%  trimethoprim: AUC ↔ sulfamethoxazol: AUC ↔  (remming van het organische kation transportsysteem)	
trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)/zidovudine	interactie niet onderzocht	
		wanneer gelijktijdige toediening met co-trimoxazol aangewezen is, moeten de patiënten klinisch worden gecontroleerd. Hoge doseringen trimethoprim/sulfamethoxazol voor de behandeling van <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonie (PCP) en toxoplasmose zijn niet onderzocht en moeten worden vermeden

<b>ANTIMYCOTICA</b>		
fluconazol/abacavir	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)
fluconazol/lamivudine	interactie niet onderzocht	
fluconazol/zidovudine (400 mg eenmaal daags/200 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑74% (UGT-remming)	
<b>GENEESMIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIA</b>		
rifampicine/abacavir	interactie niet onderzocht  mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie	onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen ten aanzien van aanpassing van de dosering
rifampicine/lamivudine	interactie niet onderzocht	
rifampicine/zidovudine (600 mg eenmaal daags/200 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↓48% (UGT-inductie)	
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
fenobarbital/abacavir	interactie niet onderzocht  mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie	onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen ten aanzien van aanpassing van de dosering
fenobarbital/lamivudine	interactie niet onderzocht	
fenobarbital/zidovudine	interactie niet onderzocht  mogelijkheid op lichte verlaging van de zidovudine plasmaconcentraties door UGT-inductie	
fenytoïne/abacavir	interactie niet onderzocht  mogelijkheid op lichte afname van de plasmaconcentraties van abacavir vanwege UGT-inductie	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen  controleer fenytoïneconcentraties
fenytoïne/lamivudine	interactie niet onderzocht	
fenytoïne/zidovudine	fenytoïne AUC ↑↓	
valproïnezuur/abacavir	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)
valproïnezuur/lamivudine	interactie niet onderzocht	
valproïnezuur/zidovudine (250 mg of 500 mg driemaal daags/100 mg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑80% (UGT-remming)	
<b>ANTIHIISTAMINICA (HISTAMINE H2-RECEPTORANTAGONISTEN)</b>		
ranitidine/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosering noodzakelijk
ranitidine/lamivudine	interactie niet onderzocht  klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Ranitidine wordt slechts gedeeltelijk	

	uitgescheiden door het renale organische kation transportsysteem	
ranitidine/zidovudine	interactie niet onderzocht	
cimetidine/abacavir	interactie niet onderzocht	geen aanpassing van de dosering noodzakelijk
cimetidine/lamivudine	interactie niet onderzocht  klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Cimetidine wordt slechts gedeeltelijk uitgescheiden door het renale organische kation transportsysteem	
cimetidine/zidovudine	interactie niet onderzocht	
<b>Geneesmiddelen per therapeutisch gebied</b>	<b>Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling wat betreft gelijktijdige toediening</b>
<b>CYTOTOXISCHE MIDDELEN</b>		
cladribine/lamivudine	interactie niet onderzocht  <i>in vitro</i> remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine	het gelijktijdig gebruik van lamivudine en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>OPIOÏDEN</b>		
methadon/abacavir (40 tot 90 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen/600 mg eenmalige dosis, daarna 600 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen)	abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  methadon: CL/F ↑ 22%	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)  aanpassing van de dosering methadon onwaarschijnlijk bij het merendeel van de patiënten; soms kan methadonhertitratie noodzakelijk zijn
methadon/lamivudine	interactie niet onderzocht	
methadon/zidovudine (30 tot 90 mg eenmaal daags/200 mg iedere 4 uur)	zidovudine AUC ↑ 43% methadon AUC ↔	
<b>RETINOÏDEN</b>		
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/abacavir	interactie niet onderzocht  mogelijkheid op interactie gezien de gemeenschappelijke eliminatieroute via	onvoldoende gegevens om een dosisaanpassing aan te bevelen

	alcoholdehydrogenase	
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/lamivudine geen geneesmiddelinteractiestudies	interactie niet onderzocht	
retinoïdeverbindingen (bijv. isotretinoïne)/zidovudine	interactie niet onderzocht	
<b>URICOSURICUM</b>		
probenecide/abacavir	interactie niet onderzocht	aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn is de klinische significantie onbekend. Controleer op tekenen van zidovudine intoxicatie (zie rubriek 4.8)
probenecide/lamivudine	interactie niet onderzocht	
probenecide/zidovudine (500 mg viermaal daags/2mg/kg driemaal daags)	zidovudine AUC ↑106%  (UGT-remming)	
<b>DIVERSEN</b>		
ethanol/abacavir (0.7 g/kg eenmalige dosis/600 mg eenmalige dosis)	abacavir: AUC ↑ 41% ethanol: AUC ↔  (remming van alcoholdehydrogenase)	geen aanpassing van de dosering noodzakelijk
ethanol/lamivudine	interactie niet onderzocht	
ethanol zidovudine	interactie niet onderzocht	
sorbitol-oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing van 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36%  Cmax ↓ 28%; 52%; 55%	Vermijd indien mogelijk het chronisch gelijktijdig toedienen van Trizivir met geneesmiddelen die osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
riociguat/abacavir	riociguat ↑ In vitro remt abacavir CYP1A1. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van riociguat (0,5 mg) aan hiv-patiënten, die een combinatie ontvingen van abacavir/dolutegravir/lamivudine (600 mg/50 mg /300 mg eenmaal per dag), leidde tot een ongeveer driemaal hogere riociguat AUC (0-∞) vergeleken met eerdere riociguat AUC (0-∞) gemeten bij	De riociguatdosis moet mogelijk worden verlaagd. Raadpleeg de riociguatproductinformatie voor de doseringsaanbevelingen.

gezonde proefpersonen.
------------------------

Afkortingen: ↑ = toename; ↓ = afname; ↔ = geen significante verandering; AUC = oppervlak onder de curve waarin de concentratie tegen de tijd wordt uitgezet; C<sub>max</sub> = maximum waargenomen concentratie; CL/F = schijnbare orale uitscheiding

Een exacerbatie van anemie door ribavirine is gemeld toen zidovudine deel uitmaakte van het behandelingsregime van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog opgehelderd moet worden. Het gelijktijdig gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen vanwege een toegenomen risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er kan overwogen worden om zidovudine in een al vastgestelde antiretrovirale combinatietherapie te vervangen. Dit zou bijzonder belangrijk kunnen zijn bij patiënten van wie bekend is dat zidovudine anemie induceert.

Gelijktijdige behandeling, en in het bijzonder acute behandeling, met potentieel nefrotoxische of myelosuppressieve geneesmiddelen (bijvoorbeeld systemisch toegediend pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-trimoxazol, amfotericine, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine en doxorubicine) kan eveneens leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine (zie rubriek 4.8). Als gelijktijdige behandeling met Trizivir en een van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, moet bijzondere zorg worden besteed aan het controleren van de nierfunctie en de hematologische parameters en dient, indien noodzakelijk, de dosering van een of meerdere geneesmiddelen te worden verlaagd.

Beperkte gegevens uit klinisch onderzoek duiden niet op een significant verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine in combinatie met co-trimoxazol (zie de interactie-informatie hierboven betreffende lamivudine en co-trimoxazol), verneveld pentamidine, pyrimethamine en aciclovir in doseringen gebruikt voor profylaxe.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt in zijn algemeenheid dat er rekening moet worden gehouden met zowel dierexperimentele gegevens als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen. In dit geval is aangetoond dat het gebruik van zidovudine door zwangere vrouwen, met vervolgbehandeling van hun pasgeboren kinderen, de mate van hiv-overdracht van moeder op foetus vermindert. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Trizivir tijdens de zwangerschap. Uit een matige hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen die de afzonderlijke actieve bestanddelen abacavir, lamivudine en zidovudine in combinatie hebben gebruikt, komen geen aanwijzingen voor toxiciteit die leidt tot misvormingen (meer dan 300 resultaten uit blootstelling tijdens het eerste trimester). Uit een groot aantal gegevens bij zwangere vrouwen die lamivudine of zidovudine hebben gebruikt, komen geen aanwijzingen voor toxiciteit die leidt tot misvormingen (meer dan 3.000 resultaten uit blootstelling tijdens het eerste trimester van de afzonderlijke middelen, waarvan meer dan 2.000 resultaten waarbij blootstelling aan zowel lamivudine als zidovudine plaatsvond). Uit een matige hoeveelheid gegevens (meer dan 600 resultaten uit het eerste trimester) komen geen aanwijzingen voor toxiciteit die leidt tot misvormingen bij abacavir. Gebaseerd op deze matige hoeveelheid gegevens is het risico op misvormingen bij mensen onwaarschijnlijk.

De actieve bestanddelen van Trizivir kunnen de cellulaire DNA-replicatie remmen; van zidovudine is in één dierstudie aangetoond dat het transplacentaal carcinogeen is (zie rubriek 5.3). Van abacavir is aangetoond dat het carcinogeen is in diermodellen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Bij met hepatitis gecoinfecteerde patiënten die worden behandeld met lamivudine bevattende geneesmiddelen zoals Trizivir en die vervolgens zwanger worden, moet de mogelijkheid van weer opvlammen van hepatitis overwogen worden wanneer met lamivudine gestopt wordt.

### Mitochondriale disfunctie

Van nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in meer of mindere mate mitochondriale schade veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve kinderen die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleoside-analogen (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Abacavir en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Abacavir wordt ook uitgescheiden in de moedermelk.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (< 4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van abacavir en lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Na het toedienen van een enkelvoudige dosering van 200 mg zidovudine aan met hiv geïnfecteerde vrouwen was de gemiddelde concentratie zidovudine in moedermelk en serum gelijk.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

### Vruchtbaarheid

In dierstudies is aangetoond dat noch abacavir, noch lamivudine, noch zidovudine enig effect had op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er is van zidovudine aangetoond dat het bij mannen geen effect heeft op het aantal, de morfologie en de motiliteit van de zaadcellen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Trizivir moeten in gedachten worden gehouden wanneer de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen van een patiënt worden bekeken.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zijn gerapporteerd met abacavir, lamivudine en zidovudine alleen of in combinatie tijdens de behandeling van de hiv-ziekte. Omdat Trizivir abacavir, lamivudine en zidovudine bevat, kunnen de bijwerkingen die geassocieerd zijn met deze stoffen verwacht worden.

### Tabel van de bijwerkingen, gemeld met de afzonderlijke bestanddelen

De bijwerkingen die gemeld zijn bij gebruik van abacavir, lamivudine en zidovudine worden weergegeven in tabel 1, naar orgaansysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Zorgvuldigheid dient te worden betracht om de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie uit te sluiten als een van deze symptomen optreedt.

**Tabel 1:** Bijwerkingen gemeld voor de afzonderlijke componenten van Trizivir.

abacavir	lamivudine	zidovudine
<b>BELANGRIJK: zie voor informatie over overgevoeligheid voor abacavir de onderstaande</b>		

abacavir	lamivudine	zidovudine
<b>informatie onder <i>Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen</i></b>		
<b>Overgevoeligheid voor abacavir</b>		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
	<i>Soms:</i> neutropenie, anemie (beide soms ernstig), trombocytopenie <i>Zeer zelden:</i> aplasie van de rode bloedcellen	<i>Vaak:</i> anemie, neutropenie en leukopenie <i>Soms:</i> trombocytopenie en pancytopenie met beenmerghypoplasie <i>Zelden:</i> aplasie van de rode bloedcellen <i>Zeer zelden:</i> aplastische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
<i>Vaak:</i> overgevoeligheid		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
<i>Vaak:</i> anorexia <i>Zeer zelden:</i> lactaatacidose	<i>Zeer zelden:</i> lactaatacidose	<i>Zelden:</i> anorexia, lactaatacidose zonder hypoxemie
<b>Psychische stoornissen</b>		
		<i>Zelden:</i> angst, depressie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
<i>Vaak:</i> hoofdpijn	<i>Vaak:</i> hoofdpijn, slapeloosheid <i>Zeer zelden:</i> perifere neuropathie (paresthesie)	<i>Zeer vaak:</i> hoofdpijn <i>Vaak:</i> duizeligheid <i>Zelden:</i> slapeloosheid, paresthesie, slaperigheid, verlies van mentale scherpte, convulsies
<b>Hartaandoeningen</b>		
		<i>Zelden:</i> cardiomyopathie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
	<i>Vaak:</i> hoesten, neussymptomen	<i>Soms:</i> dyspnoe <i>Zelden:</i> hoesten
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
<i>Vaak:</i> misselijkheid, braken, diarree	<i>Vaak:</i> misselijkheid, braken, buikpijn, diarree	<i>Zeer vaak:</i> misselijkheid <i>Vaak:</i> braken, buikpijn en

<b>abacavir</b>	<b>lamivudine</b>	<b>zidovudine</b>
<i>Zelden:</i> pancreatitis	<i>Zelden:</i> verhogingen van serumamylase, pancreatitis	diarree <i>Soms:</i> flatulentie <i>Zelden:</i> pigmentatie van het mondslijmvlies, smaakstoornis, dyspepsie, pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
	<i>Soms:</i> voorbijgaande verhogingen van de leverenzymen (ASAT, ALAT) <i>Zelden:</i> hepatitis	<i>Vaak:</i> verhoogde bloedspiegels van leverenzymen en bilirubine <i>Zelden:</i> leverstoornissen zoals ernstige hepatomegalie met steatose
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
<i>Vaak:</i> huiduitslag (zonder systemische symptomen) <i>Zeer zelden:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse	<i>Vaak:</i> huiduitslag, alopecia	<i>Soms:</i> huiduitslag en pruritus <i>Zelden:</i> nagel- en huidpigmentatie, urticaria en transpiratie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
	<i>Vaak:</i> artralgie, spieraandoeningen <i>Zelden:</i> rabdomyolyse	<i>Vaak:</i> myalgie <i>Soms:</i> myopathie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
		<i>Zelden:</i> mictiefrequentie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		
		<i>Zelden:</i> gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
<i>Vaak:</i> koorts, lethargie, vermoeidheid	<i>Vaak:</i> vermoeidheid, malaise, koorts	<i>Vaak:</i> malaise <i>Soms:</i> koorts, gegeneraliseerde pijn en asthenie <i>Zelden:</i> koude rillingen, pijn op de borst en influenza-achtige symptomen

Veel van in de tabel genoemde bijwerkingen komen vaak voor (misselijkheid, braken, diarree, koorts, lethargie, huiduitslag) bij patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir. Daarom moeten patiënten met een van deze symptomen nauwgezet worden beoordeeld op de aanwezigheid van deze overgevoeligheid (zie rubriek 4.4).



Zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in gevallen waarin overgevoeligheid voor abacavir niet kon worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet het gebruik van geneesmiddelen die abacavir bevatten definitief worden gestaakt.

### Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

#### *Overgevoeligheid voor abacavir*

De klachten en symptomen van deze overgevoeligheidsreactie worden hieronder opgesomd. Deze werden opgemerkt in ofwel klinische studies ofwel de postmarketing surveillance. Degene die gemeld zijn bij ten minste 10% van de patiënten met een overgevoeligheidsreactie zijn vetgedrukt weergegeven.

Vrijwel alle patiënten die overgevoeligheidsreacties ontwikkelen krijgen koorts en/of huiduitslag (meestal maculopapulair of urticarieel) als onderdeel van het syndroom, maar er zijn ook reacties opgetreden zonder huiduitslag of koorts. Andere belangrijke symptomen zijn gastro-intestinale, respiratoire of constitutionele symptomen, zoals lethargie en malaise.

<i>Huid</i>	<b>Huiduitslag</b> (gewoonlijk maculopapulair of urticarieel)
<i>Gastro-intestinaal</i>	<b>Misselijkheid, braken, diarree, pijn in de buik</b> , zweren in de mond
<i>Respiratoir</i>	<b>Dyspneu, hoesten</b> , keelpijn, shocklong (ARDS), respiratoire insufficiëntie
<i>Overige</i>	<b>Koorts, lethargie, malaise</b> , oedeem, lymfadenopathie, hypotensie, conjunctivitis, anafylaxis
<i>Neurologisch/psychiatrie</i>	<b>Hoofdpijn</b> , paresthesieën
<i>Hematologisch</i>	Lymfopenie
<i>Lever/pancreas</i>	<b>Verhoogde leverfunctiewaarden</b> , hepatitis, leverfalen
<i>Spier- en skeletstelsel</i>	<b>Myalgie</b> , zelden myolysis, artralgie, verhoogd creatinefosfokinase
<i>Urologie</i>	Verhoogd creatinine, nierfalen

De symptomen die in verband gebracht worden met deze overgevoeligheidsreacties verergeren bij het voortzetten van de therapie en kunnen levensbedreigend zijn en waren in zeldzame gevallen fataal.

Het opnieuw starten van de behandeling met abacavir na een overgevoeligheidsreactie op abacavir leidt tot een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze opnieuw optredende overgevoeligheidsreactie is meestal ernstiger dan de eerste en kan onder meer bestaan uit levensbedreigende hypotensie en overlijden. Vergelijkbare reacties zijn ook incidenteel voorgekomen na het opnieuw starten van abacavir bij patiënten die voorafgaand aan de stopzetting van de behandeling met abacavir slechts een van de belangrijkste symptomen van overgevoeligheid (zie hierboven) hadden; en in zeer zeldzame gevallen zijn ook overgevoeligheidsreacties gezien wanneer de therapie werd hervat bij patiënten die geen voorafgaande symptomen van een overgevoeligheidsreactie hadden (patiënten van wie voordien gedacht werd dat ze abacavir verdroegen).

#### *Hematologische bijwerkingen met zidovudine*

Anemie, neutropenie en leukopenie traden vaker op bij hogere doseringen (1.200 tot 1.500 mg/dag) en bij patiënten in een gevorderd stadium van hiv-ziekte (voornamelijk met een beenmerginsufficiëntie voor de aanvang van de behandeling) en met name bij patiënten met CD4-waarden < 100/mm<sup>3</sup>.

Verlaging van de dosering of staken van de behandeling kan dan nodig worden (zie rubriek 4.4). De anemie kan bloedtransfusies noodzakelijk maken.

De incidentie van neutropenie was eveneens verhoogd bij patiënten die bij het begin van de behandeling met zidovudine een gering aantal neutrofielen, een laag hemoglobinegehalte en een lage vitamine B<sub>12</sub>-spiegel hadden.

#### *Lactaatacidose*

Gevalen van lactaatacidose, die soms fataal zijn en die gewoonlijk gepaard gaan met ernstige hepatomegalie en leversteatose, zijn gemeld bij gebruik van zidovudine (zie rubriek 4.4).

#### *Lipoatrofie*

De behandeling met zidovudine is in verband gebracht met het verlies van subcutaan vet, wat het meest duidelijk is in het gezicht, op de ledematen en op de billen. Patiënten die Trizivir krijgen, moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van lipoatrofie en moeten hiernaar gevraagd worden. Indien lipoatrofie zich lijkt te ontwikkelen, moet de behandeling met Trizivir niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

#### *Metabole parameters*

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Immuunreactiveringssyndroom*

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Osteonecrose*

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte ervaring met overdosering van Trizivir. Er zijn geen specifieke symptomen of tekenen geïdentificeerd na acute overdosering met abacavir, lamivudine of zidovudine, afgezien van de tekenen die worden genoemd als bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet de standaard ondersteunende behandeling worden toegepast zoals vereist. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, ofschoon dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosering. Hemodialyse en peritoneale dialyse blijken op de eliminatie van zidovudine een beperkt effect te hebben, maar bevorderen wel de eliminatie van de glucuronidemetabooliet. Het is niet bekend of abacavir kan worden verwijderd door middel van peritoneale dialyse of hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### Farmacotherapeutische categorie:

antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR04.

#### Werkingsmechanisme

Abacavir, lamivudine en zidovudine zijn allen NRTI's en zijn potente en selectieve remmers van hiv-1 en hiv-2. Alle drie de geneesmiddelen worden stapsgewijs gemetaboliseerd door intracellulaire kinasen tot de respectievelijke 5'-trifosfaten (TP). Carbovir-TP (de actieve trifosfaatvorm van abacavir), lamivudine-TP en zidovudine-TP zijn substraten en competitieve remmers van hiv reverse transcriptase (RT). Hun belangrijkste werkingsmechanisme berust echter op de incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, hetgeen uiteindelijk resulteert in ketenbeëindiging. Abacavir-, lamivudine- en zidovudinetrifosfaat hebben een significant lagere affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercellen.

Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: abacavir, didanosine en nevirapine). Er werden *in vitro* geen antagonistische effecten gezien met zidovudine en andere antiretrovirale middelen (geteste stoffen: didanosine en interferon-alfa). De antivirale activiteit van abacavir in celculturen werd niet geantagoneerd wanneer deze stof gecombineerd werd met de nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) didanosine, emtricitabine, stavudine of tenofovir, de non-nucleoside reverse transcriptaseremmer (NNRTI) nevirapine, of de proteaseremmer (PI) amprenavir.

#### In vitro resistentie

De resistentie van hiv-1 voor lamivudine is het gevolg van de ontwikkeling van een M184I- of, vaker, M184V-aminozuurverandering in de buurt van de actieve plaats van het viraal RT.

Abacavir-resistente hiv-1-isolaten werden *in vitro* geselecteerd en zijn geassocieerd met specifieke genotypische veranderingen in het RT-codongebied (codons M184V, K65R, L74V en Y115F). Virale resistentie tegen abacavir ontwikkelt zich relatief langzaam *in vitro*, waarbij meerdere mutaties nodig zijn voor een klinisch relevante toename in EC<sub>50</sub> ten opzichte van wildtype virus.

#### In vivo resistentie (therapienaïeve patiënten)

De M184V- of M184I-varianten ontstaan bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten behandeld met lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie. De meeste patiënten, die virologisch faalden op een regime met abacavir in een pivotal klinische studie met Combivir (vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine), vertoonden geen NRTI-geassocieerde veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (15%) of alleen M184V- of M184I- selectie (78%). De algehele selectiefrequentie voor M184V of M184I was hoog (85%), en er werd geen selectie waargenomen van L74V, K65R of Y115F (zie tabel). Thymidine-analogen geassocieerde mutaties (TAM's), geselecteerd door zidovudine, werden eveneens gevonden (8%).

Therapie	abacavir + Combivir
Aantal personen	282
Aantal met virologisch falen	43
Aantal op-therapie genotypes	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
TAMs <sup>1</sup>	3 (8%)

1. Aantal personen met  $\geq 1$  TAM's.

TAM's kunnen geselecteerd worden als thymidine-analogen zich verbinden aan abacavir. In een meta-analyse van zes klinische studies werden TAM's niet geselecteerd bij regimes met abacavir zonder zidovudine (0/127), maar werden wel geselecteerd bij regimes die abacavir en de thymidine-analoon zidovudine bevatten (22/86, 26%). Daarnaast was de selectie van L74V en K65R verminderd wanneer tegelijkertijd ZDV werd toegediend (K65R: zonder ZDV: 13/127, 10%; met ZDV: 1/86, 1%; L74V: zonder ZDV: 51/127, 40%; met ZDV: 2/86, 2%).

#### In vivo resistentie (therapie-ervaren patiënten)

De M184V- of M184I-varianten ontstaan bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten behandeld met lamivudine-bevattende antiretrovirale therapie en verschaffen een hoge resistentie tegen lamivudine. *In vitro* gegevens lijken erop te wijzen dat de voortzetting van lamivudine in antiretrovirale therapie, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale geschiktheid). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bewezen. De beschikbare klinische gegevens zijn in feite beperkt en sluiten elke betrouwbare conclusie op dit vlak uit. In ieder geval verdient het starten met gevoelige NRTI's altijd de voorkeur boven onderhoud met de lamivudinetherapie. Vandaar dat het handhaven van de lamivudinetherapie, ondanks het optreden van M184V-mutatie, slechts in overweging genomen dient te worden wanneer geen andere actieve NRTI's beschikbaar zijn. Op vergelijkbare wijze veroorzaakt de aanwezigheid van TAM's een resistentie tegen ZDV.

Een klinisch significante vermindering van de gevoeligheid voor abacavir is aangetoond in klinische isolaten van patiënten met een ongecontroleerde virale replicatie, die voorbehandeld zijn met en resistent zijn tegen andere nucleosideremmers. In een meta-analyse van vijf klinische studies bij 166 personen, waarin abacavir was toegevoegd om de therapie te versterken, hadden 123 (74%) M184V/I, 50 (30%) T215Y/F, 45 (27%) M41L, 30 (18%) K70R en 25 (15%) D67N. K65R was afwezig en L74V en Y115F waren zeldzaam ( $\leq 3\%$ ). Berekende regressiemodellering van de voorspelde waarde van genotype (aangepast voor baseline plasma-hiv-1 RNA [vRNA], CD4<sup>+</sup> cellenaantal, hoeveelheid en duur van voorgaande antiretrovirale therapieën) liet zien dat de aanwezigheid van drie of meer met NRTI-resistentie geassocieerde mutaties samenging met een verminderde respons in week 4 ( $p=0,015$ ) of vier of meer mutaties in mediaan week 24 ( $p\leq 0,012$ ). Bovendien veroorzaakt het insertiecomplex op positie 69 of de Q151M-mutatie, die normaal gesproken voorkomt bij A62V, V75I, F77L en F116Y, een hoog resistentieniveau voor abacavir.

Reverse transcriptase mutatie op uitgangsniveau	Week 4 (n = 166)		
	n	Mediane verandering vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Percentage met <400 kopieën/ml vRNA
Geen	15	-0,96	40%
Alleen M184V	75	-0,74	64%
Een NRTI-mutatie	82	-0,72	65%
Twee NRTI-geassocieerde mutaties	22	-0,82	32%
Drie NRTI-geassocieerde mutaties	19	-0,30	5%
Vier of meer NRTI-geassocieerde mutaties	28	-0,07	11%

### Fenotypische resistentie en kruisresistentie

Fenotypische resistentie tegen abacavir vereist M184V met ten minste een andere abacavir-selectieve mutatie, of M184V met meerdere TAM's. Fenotypische kruisresistentie tegen andere NRTI's met alleen de M184V- of de M184I-mutatie is beperkt. Zidovudine, didanosine, stavudine en tenofovir behouden hun antiretrovirale activiteit tegen dergelijke hiv-1-varianten. Echter, de aanwezigheid van M184V met K65R bewerkstelligt wel kruisresistentie tussen abacavir, tenofovir, didanosine en lamivudine, en de aanwezigheid van M184V met L74V bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir, didanosine en lamivudine. De aanwezigheid van M184V met Y115F bewerkstelligt kruisresistentie tussen abacavir en lamivudine. Passend gebruik van abacavir kan worden aangewend met behulp van actuele aangeraden resistentiealgoritmen.

Kruisresistentie tussen abacavir, lamivudine of zidovudine en antiretrovirale middelen uit een andere groep, bijv. PI's of NNRTI's, is onwaarschijnlijk.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie heeft de combinatie van abacavir, lamivudine en zidovudine vergeleken met de combinatie indinavir, lamivudine en zidovudine bij niet eerder behandelde patiënten. Vanwege het hoge percentage vroegtijdige beëindiging (42% van de patiënten stopte met de gerandomiseerde behandeling na 48 weken) kan geen definitieve conclusie getrokken worden over de equivalentie van de behandelregimes na 48 weken. Hoewel een gelijkwaardig antiviraal effect werd gezien tussen abacavir- en indinavir-bevattende regimes in termen van patiëntenpercentages met niet-detecteerbare virale lading ( $\leq 400$  kopieën/ml; "intention-to-treat" analyse (ITT), 47% versus 49%; "as-treated" analyse (AT), 86% versus 94% voor respectievelijk abacavir- en indinavircombinaties), waren de resultaten gunstiger voor de indinavircombinatie, voornamelijk voor de subset patiënten met een hoge virale lading ( $> 100.000$  kopieën/ml bij aanvang van de therapie; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% voor respectievelijk abacavir en indinavir).

ACTG5095 was een gerandomiseerde (1:1:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die bij 1.147 antiretroviraal-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen drie regimes heeft vergeleken: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Na een mediane follow-upperiode van 32 weken werd aangetoond dat de triple therapie met de drie nucleosides ZDV/3TC/ABC virologisch inferieur was aan de twee andere behandelgroepen, ongeacht de basaalwaarde van de virale lading ( $<$  of  $> 100.000$  kopieën/ml) met een virologisch falen (hiv RNA  $> 200$  kopieën/ml) bij 26% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC groep, bij 16% uit de ZDV/3TC/EFV-groep en bij 13% uit de groep met combinatie van vier middelen. In week 48 waren de percentages van patiënten met hiv RNA  $<50$  kopieën/ml respectievelijk 63%, 80%

en 86% voor de ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- en ZDV/3TC/ABC/EFV-groepen. De “Study Data Safety Monitoring Board” stopte op dat moment de ZDV/3TC/ABC-behandeling vanwege het hogere percentage patiënten met virologisch falen. De overgebleven groepen bleven op blinde wijze doorgaan. Na een mediane follow-up periode van 144 weken, werd een virologisch falen geconstateerd bij 25% van de patiënten uit de ZDV/3TC/ABC/EFV-groep en bij 26% uit de ZDV/3TC/EFV-groep. Er was geen significant verschil tussen beide groepen op het moment van het eerste virologisch falen ( $p=0,73$ , log-rank test). In deze studie liet de toevoeging van ABC aan ZDV/3TC/EFV geen significant verbeterde werkzaamheid zien.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisch falen (hiv RNA >200 kopieën/ml)	32 weken	26%	16%	13%
	144 weken	-	26%	25%
Virologisch succes (48 weken hiv RNA < 50 kopieën/ml)		63%	80%	86%

Bij antiretroviraal-naïeve patiënten die werden behandeld met een combinatie van abacavir, lamivudine, zidovudine en efavirenz in een kleine, lopende, open-label, pilotstudie was het deel van de patiënten met een niet-detecteerbare virale lading (< 400 kopieën/ml) ongeveer 90%, waarbij 80% minder dan 50 kopieën/ml had na 24 weken behandelen.

Momenteel zijn er geen gegevens over het gebruik van Trizivir bij intensief voorbehandelde patiënten, patiënten die falen op andere therapie of patiënten in een gevorderd ziektestadium (CD4-waarden < 50 cellen/mm<sup>3</sup>).

De mate van voordeel van deze nucleosidecombinatie bij intensief voorbehandelde patiënten zal afhangen van de aard en duur van de eerdere therapie, waardoor hiv-1-varianten kunnen zijn geselecteerd die kruisresistentie vertonen tegen abacavir, lamivudine of zidovudine.

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van Trizivir indien gelijktijdig gegeven met NNRTI's of PI's.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Abacavir, lamivudine en zidovudine worden na orale toediening goed geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend abacavir, lamivudine en zidovudine bij volwassenen is respectievelijk 83%, 80-85% en 60-70%.

In een farmacokinetische studie bij hiv 1-geïnfecteerde patiënten waren de farmacokinetische parameters van abacavir, lamivudine en zidovudine bij “steady-state” gelijk wanneer ze werden toegediend hetzij als Trizivir alleen, hetzij als de combinatietablet lamivudine/zidovudine en abacavir. De parameters waren eveneens gelijk aan de waarden verkregen in de bio-equivalentiestudie van Trizivir bij gezonde vrijwilligers.

In een bio-equivalentiestudie is Trizivir vergeleken met gelijktijdige toediening van tabletten abacavir 300 mg, lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg. Het effect van voedsel op de snelheid en mate van absorptie werd ook bestudeerd. Het bleek dat Trizivir bioequivalent was met abacavir 300 mg, lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg gegeven als afzonderlijk tabletten wat betreft  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$ . Voedsel verminderde de snelheid van absorptie van Trizivir (lichte verlaging  $C_{max}$  (gemiddeld 18-32%) en verhoogde  $t_{max}$  (ongeveer 1 uur)), maar niet de mate van absorptie ( $AUC_{0-\infty}$ ). Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd en er worden geen voedselbeperkingen geadviseerd voor de toediening van Trizivir.

Bij therapeutische doseringen (tweemaal daags één Trizivir tablet) bij patiënten bedraagt de gemiddelde (variatiecoëfficiënt: CV) "steady-state"  $C_{max}$  van abacavir, lamivudine en zidovudine in het plasma respectievelijk 3,49 µg/ml (45%), 1,33 µg/ml (33%) en 1,56 µg/ml (83%). Overeenkomstige waarden voor  $C_{min}$  konden niet worden vastgesteld voor abacavir en waren voor lamivudine 0,14 µg/ml (70%) en voor zidovudine 0,01 µg/ml (64%). De gemiddelde (CV) AUC voor abacavir, lamivudine en zidovudine over een doseringsinterval van 12 uur zijn respectievelijk 6,39 µg.u/ml (31%), 5,73 µg.u/ml (31%) en 1,50 µg.u/ml (47%).

Een matige toename in  $C_{max}$  (28 %) werd gezien voor zidovudine wanneer het werd toegediend met lamivudine, de totale blootstelling (AUC) was echter niet significant veranderd. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine. Een effect van abacavir werd gezien op zidovudine ( $C_{max}$  afgenomen met 20%) en op lamivudine ( $C_{max}$  afgenomen met 35%).

### Distributie

Uit intraveneuze studies blijkt het gemiddeld verdelingsvolume van abacavir, lamivudine en zidovudine respectievelijk 0,8, 1,3 en 1,6 l/kg te zijn. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch doseringsgebied en het is beperkt gebonden aan het voornaamste plasma-eiwit albumine (< 36% aan serumalbumine in *in-vitro* studies). De plasma-eiwitbinding van zidovudine bedraagt 34% tot 38%. Plasma-eiwitbindingstudies *in vitro* geven aan dat abacavir in therapeutische concentraties slechts weinig tot matig (~ 49%) bindt aan humane plasma-eiwitten, hetgeen duidt op een geringe waarschijnlijkheid van interacties met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Interacties als gevolg van verdringing op de receptorbindingsplaats worden niet verwacht bij Trizivir.

Gegevens laten zien dat abacavir, lamivudine en zidovudine in het centraal zenuwstelsel (CZS) doordringen en de cerebrospinale vloeistof (CSV) bereiken. De gemiddelde verhouding CSV/serum lamivudine- en zidovudine concentraties 2-4 uur na orale toediening is respectievelijk ongeveer 0,12 en 0,5. De werkelijke mate van CZS-doordringing van lamivudine en de relatie met klinische effectiviteit is onbekend.

Studies met abacavir tonen een CSV/plasma-AUC-ratio van 30-44%. Wanneer tweemaal daags 600 mg abacavir werd gegeven waren de gemeten  $C_{max}$ -waarden negen maal hoger dan de  $IC_{50}$  van abacavir van 0,08 µg/ml of 0,26 µM.

### Biotransformatie

Metabolisme levert slechts een geringe bijdrage aan de eliminatie van lamivudine. Lamivudine wordt voornamelijk renaal uitgescheiden als onveranderd lamivudine. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10%) en de lage plasma-eiwitbinding.

Het 5'-glucuronide van zidovudine is de belangrijkste metaboliet zowel in plasma als in urine en bedraagt ongeveer 50-80% van de toegediende dosis, die renaal uitgescheiden wordt. Na intraveneuze toediening is 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) aangetoond als metaboliet van zidovudine.

Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, waarbij ongeveer 2% van de toegediende dosis onveranderd renaal wordt uitgescheiden. De belangrijkste metabolisatieweg bij de mens is via alcoholdehydrogenase en via glucuronidering, waarbij het 5'-carboxylzuur en het 5'-glucuronide worden gevormd, die ongeveer 66% van de in de urine uitgescheiden dosis vormen.

### Eliminatie

De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/uur/kg, die voornamelijk via de nieren plaatsvindt (> 70%) via organisch kationentransport. Studies bij patiënten tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een gestoorde nierfunctie. Aanpassing van de dosering is vereist indien de creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min is (zie rubriek 4.2).

Uit studies met intraveneus toegediend zidovudine blijkt dat de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd 1,1 uur is, en de gemiddelde systemische klaring 1,6 l/uur/kg. De renale klaring van zidovudine wordt geschat op 0,34 l/uur/kg, hetgeen erop wijst dat glomerulaire filtratie en actieve tubulaire excretie in de nier plaatsvindt. Bij patiënten met een gevorderde nierinsufficiëntie zijn de zidovudineconcentraties verhoogd.

De gemiddelde halfwaardetijd van abacavir is ongeveer anderhalf uur. Na meerdere orale doses abacavir van 300 mg tweemaal daags is er geen sprake van significante accumulatie van abacavir. Eliminatie van abacavir vindt plaats via levermetabolisme met daarop volgende uitscheiding van de metabolieten in voornamelijk de urine. De metabolieten en onveranderd abacavir vormen ongeveer 83% van de toegediende abacavirdosis in de urine, de rest wordt geëlimineerd in de feces.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### *Verminderde leverfunctie*

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor abacavir, lamivudine en zidovudine afzonderlijk. Beperkte gegevens van patiënten met cirrose duiden erop dat een accumulatie van zidovudine zou kunnen optreden bij patiënten met een verminderde leverfunctie vanwege een verminderde glucuronidering. Data verkregen van patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie laten zien dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door leverdisfunctie.

Abacavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever. De farmacokinetiek van abacavir is bestudeerd bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 5-6) die een enkele dosis van 600 mg ontvingen; de mediane (bereik) AUC-waarde was 24,1 (10,4 tot 54,8) microgram.uur/ml. De resultaten toonden een gemiddelde (90% BI) 1,89-voudige [1,32; 2,70] verhoging van de abacavir-AUC en een 1,58-voudige [1,22; 2,04] verhoging van de halfwaardetijd van abacavir aan. Er is geen definitieve aanbeveling voor dosisvermindering mogelijk bij patiënten met een lichte vermindering van de leverfunctie door de aanzienlijke verschillen in blootstelling aan abacavir in deze patiëntenpopulatie. Gebaseerd op de gegevens die zijn verkregen voor abacavir, wordt Trizivir niet aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

#### *Verminderde nierfunctie*

De waargenomen halfwaardetijd van lamivudine is 5 tot 7 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is circa 0,32 l/uur/kg, waarbij de renale klaring voornamelijk (> 70%) plaatsvindt via het organische kationentransportsysteem. Studies bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Uit studies met intraveneus zidovudine bleek dat de gemiddelde terminale plasma halfwaardetijd 1,1 uur was en de gemiddelde systemische klaring 1,6 l/uur/kg. De renale klaring van zidovudine wordt geschat op 0,34 l/uur/kg, hetgeen duidt op glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie via de nieren. Zidovudineconcentraties zijn verhoogd bij patiënten met gevorderd nierfalen.

Abacavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij ongeveer 2% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De farmacokinetiek van abacavir bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie is gelijk aan die van patiënten met een normale nierfunctie. Daarom is dosisvermindering niet vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Aangezien doseringsaanpassingen van lamivudine en zidovudine nodig zouden kunnen zijn wordt aanbevolen om afzonderlijke preparaten van abacavir, lamivudine en zidovudine toe te dienen aan



patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min). Trizivir is gecontra-indiceerd bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### *Ouderen*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 65 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over behandeling met de combinatie abacavir, lamivudine en zidovudine bij proefdieren. De klinisch relevante toxicologische effecten van deze drie geneesmiddelen zijn anemie, neutropenie en leukopenie.

#### Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Noch abacavir, noch lamivudine, noch zidovudine is mutageen in bacteriële testsystemen, maar ze remmen, in overeenstemming met andere nucleoside-analogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in vitro* testen bij zoogdieren, zoals in de muislymfomtest.

Lamivudine heeft in *in vivo* testen in concentraties tot 40-50 maal de klinische plasmaconcentraties geen enkele genotoxiciteit laten zien. Zidovudine liet clastogene effecten zien in micronucleustesten met herhaalde orale doses bij muizen en ratten. In lymfocyten uit het perifere bloed van AIDS-patiënten die een behandeling met zidovudine ondergingen werd een hoger aantal chromosoombreuken waargenomen.

Een pilotstudie heeft aangetoond dat zidovudine wordt ingebouwd in het nucleair DNA van leukocyten van volwassenen, inclusief zwangere vrouwen, die zidovudine innemen als behandeling van hiv-1-infectie of ter preventie van moeder/kindtransmissie. Zidovudine werd ook ingebouwd in het DNA van leukocyten uit navelstrengbloed van kinderen van met zidovudine behandelde moeders. Een transplacentaire genotoxiciteitsstudie werd uitgevoerd bij apen waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die van mensen. Deze studie toonde aan dat, bij foetussen die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, er een hogere graad van inbouw van nucleoside-analogen was in het DNA van meerdere foetale organen. De studie toonde tevens aan dat er bewijs is voor meer telomeerverkorting dan bij diegenen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

Abacavir heeft in hoge testconcentraties zowel *in vivo* als *in vitro* een zwak vermogen om chromosoombeschadigingen te veroorzaken en daarom moet enig mogelijk risico voor de mens worden afgewogen tegen de verwachte voordelen van de behandeling.

De carcinogeniciteit van een combinatie van abacavir, lamivudine en zidovudine is niet getest. In langetermijn orale carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen, heeft lamivudine geen carcinogene potentie laten zien. In orale carcinogeniciteitsstudies met zidovudine bij muizen en ratten werden laat verschijnende vaginale epitheeltumoren gezien. In een daaropvolgende intravaginale carcinogeniciteitsstudie werd de hypothese bevestigd dat de vaginale tumoren het gevolg waren van langdurige blootstelling van het vaginale epitheel van de knaagdieren aan hoge concentraties niet-gemetaboliseerd zidovudine in de urine. Er werden geen andere zidovudine-gerelateerde tumoren waargenomen bij beide geslachten van beide soorten.

Bovendien zijn er twee transplacentaire carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd bij muizen. In een studie, uitgevoerd door het Amerikaanse Nationale Kankerinstituut, werden de maximaal verdraagbare doses zidovudine toegediend aan zwangere muizen gedurende dag 12 tot dag 18 van de dracht. Bij het nageslacht dat werd blootgesteld aan de hoogste doses (420 mg/kg geboortegewicht) werd 1 jaar na de geboorte een verhoogde incidentie van tumoren waargenomen in de longen, lever en het vrouwelijke voortplantingssysteem.

In een tweede carcinogeniciteitsstudie werden muizen beginnend in de prenatale fase vanaf de tiende dag van de zwangerschap gedurende 24 maanden blootgesteld aan zidovudine in doses tot 40 mg/kg. De aan de behandeling gerelateerde bevindingen beperkten zich tot laat verschijnende epitheeltumoren van de vagina die met eenzelfde incidentie en op hetzelfde moment verschenen als die in de standaard carcinogeniciteitsstudie na orale toediening. De tweede studie gaf derhalve geen duidelijkheid over een transplacentaire carcinogene werking van zidovudine.

Er werd geconcludeerd dat, aangezien de verhoogde incidentie van tumoren in de eerste transplacentaire carcinogeniciteitsstudie een hypothetisch risico met zich meebrengt, dit dient te worden afgewogen tegen het bewezen therapeutisch voordeel.

In carcinogeniciteitsstudies met oraal toegediend abacavir bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van maligne en niet-maligne tumoren gevonden. Maligne tumoren traden op in de preputiumklieren bij mannelijke dieren en in de clitorisklieren bij vrouwelijke dieren van beide soorten en in de schildklier van mannelijke ratten en in de lever, urineblaas, lymfeklieren en subcutis van vrouwelijke ratten.

De meerderheid van deze tumoren trad op bij de hoogste abacavirdosering van 330/mg/kg dag bij muizen en 600 mg/kg/dag bij ratten. De tumor in de preputiumklieren was hierop een uitzondering; deze trad op bij een dosis van 110 mg/kg bij muizen. De systemische blootstelling bij het “no effect level” (NOEL) bij muizen en ratten komt overeen met drie en zeven maal de verwachte systemische blootstelling bij mensen.

Alhoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onbekend is, suggereren deze gegevens dat het potentiële klinische voordeel voor de mens opweegt tegen het carcinogene risico.

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering

In preklinische toxicologiestudies werd aangetoond dat behandeling met abacavir het gewicht van de lever bij apen en ratten verhoogt. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen uit klinische studies dat abacavir hepatotoxisch is. Bovendien is er geen auto-inductie van het abacavirmetabolisme of inductie van het metabolisme van andere via de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen waargenomen bij de mens.

Lichte degeneratie van het myocard werd waargenomen in de harten van ratten en muizen na toediening van abacavir gedurende twee jaar. De systemische blootstelling was gelijkwaardig met zeven tot 24 maal de verwachte systemische blootstelling bij de mens. De klinische relevantie van deze bevinding is nog niet vastgesteld.

#### Reproductietoxicologie

Lamivudine was niet teratogeen in dierstudies maar er waren aanwijzingen voor een toename in vroege embryonale letaliteit bij konijnen bij een relatief lage systemische belasting, vergelijkbaar met die bij de mens. Ditzelfde effect werd niet waargenomen bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Zidovudine had dezelfde effecten bij beide species maar alleen bij zeer hoge systemische belasting. In een studie bij ratten veroorzaakte een voor de moeder toxische dosis zidovudine een verhoogde incidentie van foetale misvormingen tijdens de organogenese, maar er waren geen aanwijzingen voor foetale misvormingen bij lagere doses.

Abacavir toonde toxiciteit voor de zich ontwikkelende embryo en foetus bij de rat, maar niet bij konijnen. Deze bevindingen bestonden uit afgenomen foetaal lichaamsgewicht, foetaal oedeem, en een toename in skeletafwijkingen en -misvormingen, vroege intra-uteriene sterfte en doodgeboorten. Er kan geen conclusie worden getrokken over de mogelijke teratogene eigenschappen van abacavir door deze embryofoetale toxiciteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij de rat heeft aangetoond dat abacavir geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Lamivudine en zidovudine hadden eveneens geen effect op de vruchtbaarheid. Voor zidovudine is niet aangetoond dat deze het aantal zaadcellen, de morfologie en de motiliteit bij de mens beïnvloedt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

microkristallijne cellulose  
natriumzetmeelglycollaat (type A)  
magnesiumstearaat.

#### Tabletomhulling

Opadry Green 03B11434 bevattende:  
hypromellose  
titaandioxide  
polyethyleenglycol  
indigokarmijn aluminiumlak  
geel ijzeroxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Trizivir tabletten zijn beschikbaar in witte ondoorschijnende PCTFE /PVC-Alu blisterverpakkingen of in PVC/PCTFE/PVC-Alu/papieren blisterverpakkingen met een door kinderen moeilijk te openen folie die per verpakking 60 tabletten bevatten of ze zijn beschikbaar in hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE)-flessen met 60 tabletten voorzien van een door kinderen moeilijk te openen sluiting.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/00/156/002 – witte ondoorschijnende PCTFE/PVC-Alu blisterverpakking (60 tabletten)  
EU/1/00/156/003 – Fles (60 tabletten)  
EU/1/00/156/004 – PVC/PCTFE/PVC-Alu/papieren blisterverpakking (60 tabletten) met een door kinderen moeilijk te openen folie

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 2000

Datum van laatste verlenging: 29 november 2010

**10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de Productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**OMDOOS BLISTERVERPAKKING x 60 FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmomhulde tabletten  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat:  
abacavir 300 mg (als sulfaat)  
lamivudine 150 mg  
zidovudine 300 mg

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Maak het bijgesloten waarschuwingskaartje los, het bevat belangrijke veiligheidsinformatie.**

**WAARSCHUWING!** Neem, in geval van symptomen die zouden kunnen duiden op een overgevoeligheidsreactie, ONMIDDELLIJK contact op met uw arts.

**“Hier trekken”(aan waarschuwingskaartje)**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-Alu  
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-Alu/papier

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

trizivir

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER x 60 FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletten  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**OMDOOS FLES x 60 FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmomhulde tabletten  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat:  
abacavir 300 mg (als sulfaat)  
lamivudine 150 mg  
zidovudine 300 mg

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Maak het bijgesloten waarschuwingskaartje los, het bevat belangrijke veiligheidsinformatie.**

**WAARSCHUWING!** Neem, in geval van symptomen die zouden kunnen duiden op een overgevoeligheidsreactie, ONMIDDELLIJK contact op met uw arts.

**“Hier trekken”(aan waarschuwingskaartje)**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/00/156/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

trizivir

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:  
ETIKET FLES x 60 FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmomhulde tabletten  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat:  
abacavir 300 mg (als sulfaat)  
lamivudine 150 mg  
zidovudine 300 mg

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/00/156/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## TRIZIVIR TABLETTEN WAARSCHUWINGSKAART (blisterverpakking en flacon)

### Kant 1

**BELANGRIJK - WAARSCHUWINGSKAART**  
**TRIZIVIR (abacavirsulfaat/lamivudine/zidovudine) tabletten**  
**Draag deze kaart altijd bij u.**

Omdat Trizivir abacavir bevat kunnen sommige patiënten die Trizivir gebruiken een overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reactie) ontwikkelen **die levensbedreigend kan zijn** indien men doorgaat met het gebruik van Trizivir. **NEEM ONMIDDELIJK CONTACT OP MET UW ARTS voor advies over het al dan niet stoppen met het gebruiken van Trizivir als**

- 1) u huiduitslag krijgt OF
- 2) u één of meer klachten krijgt uit ten minste TWEE van de volgende groepen:
  - koorts
  - kortademigheid, pijnlijke keel of hoesten
  - misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
  - erge vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

Als u met Trizivir bent gestopt vanwege een dergelijke overgevoeligheidsreactie **MAG U NOOIT MEER** Trizivir, of een ander geneesmiddel dat abacavir bevat (**d.w.z. Kivexa, Ziagen of Triumeq**), gebruiken, omdat u anders **binnen enkele uren** een levensbedreigende verlaging van uw bloeddruk kunt krijgen of kunt overlijden.

**Z.O.Z.**

### Kant 2

U moet onmiddellijk uw arts raadplegen als u denkt dat u een overgevoeligheidsreactie op Trizivir heeft.

Noteer hieronder naam en telefoonnummer van uw arts:

Naam arts:.....

Tel: .....

**Indien u uw arts niet kunt bereiken moet u zo snel mogelijk elders medische hulp zoeken (bijvoorbeeld op de Eerste Hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis).**

Voor algemene informatie over Trizivir kunt u contact opnemen met ViiV Healthcare BV,  
tel: + 31 (0)33 2081199.



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmomhulde tabletten** abacavir/lamivudine/zidovudine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- **Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

#### **BELANGRIJK - Overgevoelighedsreacties**

**Trizivir bevat abacavir** (dat ook de werkzame stof is van geneesmiddelen zoals **Kivexa, Triumeq** en **Ziagen**).

Sommige patiënten die abacavir gebruiken kunnen een **overgevoelighedsreactie** (ernstige allergische reactie) krijgen, die levensbedreigend kan zijn wanneer ze doorgaan met het gebruik van middelen die abacavir bevatten.

**U moet de informatie onder het kopje “overgevoelighedsreacties” in het omkaderde tekstblok van rubriek 4 van deze bijsluiter aandachtig doorlezen.**

In de Trizivir-verpakking zit een **waarschuwingskaartje** om u en medische hulpverleners te herinneren aan overgevoeligheid voor abacavir. **Haal deze kaart uit de verpakking en draag hem altijd bij u.**

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Trizivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Trizivir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Trizivir wordt gebruikt voor de behandeling van hiv- (humaan immunodeficiëntievirus) infecties bij volwassenen.**

Trizivir bevat drie werkzame bestanddelen, die allen worden gebruikt bij de behandeling van hiv-infecties: abacavir, lamivudine en zidovudine. Deze behoren alle drie tot een groep van antiretrovirale geneesmiddelen die *nucleoside-analogue reverse transcriptaseremmers* (NRTI's) worden genoemd.

Trizivir helpt bij het onder controle houden van uw toestand. Trizivir geneest de hiv-infectie niet; het vermindert het aantal hiv-virusdeeltjes in uw lichaam en zorgt ervoor dat het aantal klein blijft. Dit helpt uw lichaam om het aantal CD4-cellen in uw bloed te verhogen. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn om uw lichaam te helpen de infectie te bestrijden.

Niet iedereen reageert op dezelfde manier op behandeling met Trizivir. Uw behandelend arts zal de werkzaamheid van uw behandeling controleren.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent **allergisch** voor het werkzame bestanddeel abacavir (of voor een ander abacavir bevattend geneesmiddel, zoals **Kivexa**, **Triumeq** of **Ziagen**), lamivudine of zidovudine, of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Lees alle informatie over overgevoeligheidsreacties in rubriek 4 aandachtig door**

- als u **ernstige nierproblemen** heeft
- als u **zeer weinig rode bloedcellen heeft** (anemie ofwel bloedarmoede) of **zeer weinig witte bloedcellen** (neutropenie)

**Vertel het uw arts** als een van de bovenvermelde zaken op u van toepassing is.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sommige mensen die Trizivir gebruiken hebben een grotere kans op ernstige bijwerkingen. U moet bekend zijn met de extra risico's:

- als u een matige of ernstige leveraandoening heeft
- als u ooit een **leveraandoening** heeft gehad, waaronder hepatitis B en hepatitis C (als u hepatitis B heeft, stop dan nooit met Trizivir, maar vraag eerst advies aan uw behandelend arts, want anders kan uw hepatitis terugkomen)
- als u ernstig **overgewicht** heeft (vooral als u een vrouw bent)

**Vertel het uw arts als een van deze bovenvermelde zaken op u van toepassing is voordat u Trizivir gebruikt.**

Het kan nodig zijn dat u extra controles, waaronder bloedonderzoek, nodig heeft, zolang u deze geneesmiddelen inneemt. **Lees rubriek 4 voor meer informatie.**

### Overgevoeligheidsreacties voor abacavir

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben, kunnen een **overgevoeligheidsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen. **Lees zorgvuldig alle informatie over overgevoeligheidsreacties in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### Risico op hartaanval

Er kan niet worden uitgesloten dat abacavir het risico op het krijgen van een hartaanval kan vergroten.

**Vertel het uw arts** als u hartproblemen heeft, als u rookt, of als u andere ziektes heeft die het risico kunnen vergroten op hartziekten zoals een hoge bloeddruk of diabetes. Stop niet met het gebruik van Trizivir zonder advies van uw arts.

### Pas op voor belangrijke symptomen

Sommige mensen die Trizivir gebruiken ontwikkelen andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn. U moet de belangrijke signalen en symptomen kennen, zodat u deze in de gaten kunt houden zolang u Trizivir gebruikt.

**Lees de informatie *Andere mogelijke bijwerkingen van Trizivir* in rubriek 4 van deze bijsluiter.**

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

**Gebruikt u naast Trizivir nog andere geneesmiddelen**, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Vergeet niet uw arts of apotheker te vertellen wanneer u een nieuw geneesmiddel gaat gebruiken in de periode waarin u ook Trizivir gebruikt.

### Gebruik de hieronder vermelde geneesmiddelen niet samen met Trizivir

- stavudine of emtricitabine (gebruikt om een **hiv-infectie** te behandelen)
- andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten en die gebruikt worden om een **hiv-infectie** of een **hepatitis B-infectie** te behandelen
- ribavirine of injecties met ganciclovir (gebruikt om **virale infecties** te behandelen)

- hoge doseringen **co-trimoxazol** (een antibioticum)
  - cladribine, wordt gebruikt voor de behandeling van **haarcelleukemie**
- Vertel het uw arts, als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

**Sommige geneesmiddelen kunnen de kans op het optreden van bijwerkingen vergroten, of de bijwerkingen verergeren.** Dit zijn onder andere de volgende geneesmiddelen:

- natriumvalproaat (gebruikt om **epilepsie** te behandelen)
- interferon (gebruikt om **virale infecties** te behandelen)
- pyrimethamine (gebruikt om **malaria** en andere parasitaire infecties te behandelen)
- dapson (om **longontsteking** te voorkomen en huidinfecties te behandelen)
- fluconazol of flucytosine (om **schimmelinfecties** zoals **candida** te behandelen)
- pentamidine of atovaquon (gebruikt om parasitaire infecties zoals *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (vaak PCP genoemd) te behandelen)
- amfotericine of co-trimoxazol (gebruikt om **schimmel- en bacteriële infecties** te behandelen)
- probenecide (gebruikt om **jicht** en vergelijkbare aandoeningen te behandelen, en om samen met enkele antibiotica hun werking te versterken)
- methadon (gebruikt als **heroïnevervanger**)
- vincristine, vinblastine of doxorubicine (gebruikt om **kanker** te behandelen)

Vertel het uw arts, als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

**Sommige geneesmiddelen hebben een wisselwerking met Trizivir.**

Dit geldt voor:

- **claritromycine** (een antibioticum)

Als u claritromycine gebruikt, neem dan uw dosis claritromycine ten minste 2 uur voor of na uw dosis Trizivir in.

- **fenytoïne** (gebruikt om **epilepsie** te behandelen)

Vertel het uw arts als u fenytoïne gebruikt. Uw arts kan besluiten om u extra in de gaten te houden zolang u ook Trizivir gebruikt.

- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen) die **sorbitol en andere suikeralcoholen** (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt

Vertel het uw arts of apotheker als u een van deze middelen gebruikt.

- **riociguat**, voor de behandeling van **hoge bloeddruk in de bloedvaten** (de longslagaders) die bloed van het hart naar de longen voeren.

Uw arts moet mogelijk uw riociguatdosis verlagen, omdat abacavir het niveau van riociguat in uw bloed kan verhogen.

### **Methadon en Trizivir**

Abacavir verhoogt de snelheid waarmee methadon uit het lichaam verwijderd wordt. Als u methadon gebruikt, wordt u gecontroleerd op het optreden van ontweningsverschijnselen. Het kan nodig zijn uw methadondosis aan te passen.

### **Zwangerschap**

**Als u zwanger bent, zwanger wordt of van plan bent zwanger te worden, neem dan contact op met uw arts om de voor- en nadelen te bespreken van het gebruik van Trizivir tijdens uw zwangerschap voor u en uw ongeboren kind.**

Trizivir en vergelijkbare geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken bij het ongeboren kind.

**Indien u tijdens uw zwangerschap Trizivir heeft gebruikt**, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen hiv op tegen het risico op bijwerkingen.

### **Borstvoeding**

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Een kleine hoeveelheid van de stoffen in Trizivir kan ook in de moedermelk terecht komen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag**.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

**Trizivir kan u duizelig maken** en kan andere bijwerkingen veroorzaken die u minder alert maken. **Bestuur daarom geen voertuig en bedien geen machines**, tenzij u zich goed voelt.

### **Belangrijke informatie over sommige andere hulpstoffen van Trizivir-tabletten**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

**Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Blijf in contact met uw arts, en stop niet met het gebruik van Trizivir** zonder advies van uw arts.

### **Hoeveel Trizivir moet u innemen?**

**De gebruikelijke dosering bij volwassenen is één tablet tweemaal daags.**

Neem de tabletten ongeveer om de 12 uur, op vaste tijdstippen, in.

Slik de tablet heel door met wat water. Trizivir kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u per ongeluk te veel Trizivir inneemt, moet u het aan uw arts of apotheker vertellen of contact opnemen met de dichtstbijzijnde afdeling Spoedeisende Hulp van een ziekenhuis voor verder advies.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt. De volgende tablet neemt u op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele hoeveelheid om een vergeten dosis in te halen.

Het is belangrijk om Trizivir regelmatig in te nemen omdat door onregelmatige inname de werking tegen de hiv-infectie kan stoppen en u meer risico loopt op een overgevoeligheidsreactie.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u bent gestopt met het gebruik van Trizivir, om welke reden dan ook, vooral als de reden daarvan is dat u denkt dat u bijwerkingen heeft of vanwege andere aandoeningen:

**Neem dan contact op met uw arts voordat u weer begint met het gebruik van Trizivir.** Uw arts zal controleren of uw symptomen in verband gebracht kunnen worden met een overgevoeligheidsreactie. Als uw arts denkt dat er een mogelijk verband is, dan **zal uw arts u vertellen dat u nooit meer Trizivir en nooit meer een ander abacavir bevattend geneesmiddel (zoals Kivexa, Triumeq of Ziagen) mag gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Als uw arts u adviseert dat u weer met het gebruik van Trizivir kunt beginnen, dan kan u gevraagd worden om de eerste tablet Trizivir in te nemen in een omgeving waar het mogelijk is om snel medische hulp te verlenen indien dat bij u nodig is.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw

gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

De behandeling met Trizivir veroorzaakt vaak verlies van vet van benen, armen en gezicht (*lipoatrofie*). Er is aangetoond dat dit verlies van lichaamsvet niet helemaal omkeerbaar is nadat de behandeling met zidovudine wordt gestopt. Uw arts moet u controleren op tekenen van lipoatrofie. Vertel het uw arts als het u opvalt dat u vet verliest van uw benen, armen en gezicht. Indien deze tekenen optreden, moet de behandeling met Trizivir worden gestopt en moet uw hiv-behandeling worden veranderd.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij de behandeling van een hiv-infectie is het niet altijd mogelijk om te vertellen of een bijwerking wordt veroorzaakt door Trizivir, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt, of het gevolg zijn van de hiv-infectie zelf. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Zelfs patiënten die het HLA-B\*5701 gen niet hebben, kunnen een **overgevoeligheidsreactie** (ernstige allergische reactie) ontwikkelen. Dit wordt beschreven in deze bijsluiter in het kader met de kop *Overgevoeligheidsreacties*.

**Het is van groot belang dat u deze informatie over deze ernstige reactie leest en begrijpt.**

**Naast de bijwerkingen die hieronder zijn vermeld voor Trizivir**, kunnen ook andere aandoeningen zich openbaren tijdens behandeling.

Het is belangrijk dat u de informatie op de andere zijde van deze bijsluiter onder “Andere mogelijke bijwerkingen van Trizivir” doorleest.

### **Overgevoeligheidsreacties**

**Trizivir** bevat **abacavir** (dit is ook de werkzame stof in **Kivexa**, **Triumeq** en **Ziagen**). Abacavir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die een overgevoeligheidsreactie wordt genoemd. Deze overgevoeligheidsreacties worden vaker gezien bij mensen die geneesmiddelen met abacavir gebruiken.

#### **Wie kan deze overgevoeligheidsreacties krijgen?**

Iedereen die Trizivir gebruikt kan een overgevoeligheidsreactie op abacavir ontwikkelen, die levensbedreigend kan zijn wanneer wordt doorgegaan met het gebruik van abacavir.

U heeft een grotere kans om een overgevoeligheidsreactie op abacavir te ontwikkelen als u drager bent van een gentype genaamd **HLA-B\*5701** (maar ook als u dit type gen niet heeft, is het toch nog mogelijk dat u deze reactie ontwikkelt). Voordat u Trizivir krijgt voorgeschreven moet zijn nagegaan of u dit gentype heeft.

**Indien u weet dat u dit gentype heeft, moet u dit uw arts vertellen voordat u begint met het gebruik van Trizivir.**

Ongeveer 3 tot 4 op de 100 patiënten, die in klinisch onderzoek werden behandeld met abacavir en die niet het HLA-B\*5701 gen hadden, ontwikkelden een overgevoeligheidsreactie.

#### **Wat zijn de symptomen van overgevoeligheidsreacties?**

De meest voorkomende symptomen van deze reactie zijn:

- **koorts** (verhoging van de lichaamstemperatuur) en **huiduitslag**

Andere vaak voorkomende symptomen zijn:

- misselijkheid (misselijk zijn), braken (overgeven), diarree, maagpijn (buikpijn) en erge vermoeidheid

Andere symptomen zijn onder andere:

gewrichtspijn of spierpijn, zwelling in de nek, kortademigheid, keelpijn, hoesten, af en toe hoofdpijn, oogontsteking (conjunctivitis), mondzweren, lage bloeddruk en tintelingen of doof gevoel in de handen of voeten

### **Wanneer kunnen de overgevoelighedsreacties optreden?**

De symptomen van deze overgevoelighedsreactie kunnen op elk moment van de behandeling met Trizivir voorkomen, maar ze treden meestal op in de eerste zes weken van de behandeling.

### **Neem onmiddellijk contact op met uw arts:**

**1 als u huiduitslag krijgt OF**

**2 als u een of meer klachten krijgt uit ten minste twee van de volgende groepen:**

- koorts
- kortademigheid, keelpijn of hoesten
- misselijkheid of braken, diarree of maagpijn
- erge vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

**Uw arts kan u adviseren om onmiddellijk te stoppen met het gebruik van Trizivir.**

### **Als u met het gebruik van Trizivir bent gestopt**

Als u met het gebruik van Trizivir bent gestopt vanwege een overgevoelighedsreactie **MAG U NOOIT MEER Trizivir of een ander abacavir bevattend geneesmiddel (zoals Kivexa, Triumeq of Ziagen)** gebruiken. Als u dit wel doet, dan kan binnen enkele uren na inname uw bloeddruk gevaarlijk laag worden, wat kan leiden tot de dood.

Als u, om welke reden dan ook, bent gestopt met het gebruik van Trizivir en vooral als dat is omdat u denkt dat u bijwerkingen heeft of vanwege andere aandoeningen:

**Neem dan contact op met uw arts voordat u weer begint met Trizivir.** Uw arts zal controleren of uw symptomen in verband gebracht kunnen worden met een overgevoelighedsreactie. Als uw arts denkt dat er een mogelijk verband is, dan **zal uw arts u vertellen dat u nooit meer Trizivir en nooit meer een ander abacavir bevattend geneesmiddel (zoals Kivexa, Triumeq of Ziagen) mag gebruiken.** Het is belangrijk dat u dit advies opvolgt.

Af en toe zijn overgevoelighedsreacties opgetreden wanneer de behandeling met abacavir bevattende middelen werd hervat bij patiënten die slechts één symptoom van de Waarschuingskaart hadden voordat de behandeling werd gestopt.

Zeer zelden hebben patiënten die in het verleden abacavir bevattende geneesmiddelen hadden gebruikt zonder symptomen van overgevoelighedsreactie gehad wanneer zij deze geneesmiddelen opnieuw gebruikten.

Als uw arts u adviseert dat u weer met het gebruik van Trizivir kunt beginnen, dan kan u gevraagd worden om de eerste tabletten Trizivir in te nemen in een omgeving waar het mogelijk is om snel medische hulp te verlenen indien u dit nodig heeft.

**Als u overgevoelig bent voor Trizivir moet u al uw ongebruikte Trizivir tabletten inleveren om te laten vernietigen.** Vraag uw arts of apotheker om advies.

In de Trizivir-verpakking zit een **Waarschuingskaart** om u en medische hulpverleners opmerkzaam te maken op overgevoelighedsreacties. **Maak deze kaart los en draag deze kaart altijd bij u.**

### **Zeer vaak optredende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 mensen**

- hoofdpijn
- misselijkheid (*nausea*)

### **Vaak optredende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 mensen**

- overgevoeligheidsreactie
- braken (*overgeven*)
- diarree
- maagpijn
- gebrek aan eetlust
- duizeligheid
- vermoeidheid, lusteloosheid
- koorts (hoge temperatuur)
- algeheel gevoel van ziek zijn
- slaapproblemen (*slapeloosheid*)
- spierpijn en ongemak
- gewrichtspijn
- hoesten
- neusirritatie en loopneus
- huiduitslag
- haaruitval

Vaak optredende bijwerkingen die tevoorschijn kunnen komen door bloedonderzoek zijn:

- bloedarmoede: weinig rode bloedcellen (anemie) of weinig witte bloedcellen (neutropenie/ leukopenie)
- een verhoging van de leverenzymen
- een verhoging van het bilirubinegehalte (bilirubine is een stof geproduceerd door de lever) in het bloed, waardoor uw huid geel wordt

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 mensen**

- kortademigheid
- winderigheid (flatulentie)
- jeuk
- spierzwakte

Soms optredende bijwerkingen die tevoorschijn kunnen komen door bloedonderzoek zijn:

- vermindering van het aantal bloedplaatjes die belangrijk zijn voor de bloedstolling (trombocytopenie) of een vermindering van het aantal bloedcellen in het algemeen (pancytopenie)

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 mensen**

- leveraandoeningen, zoals geelzucht, vergrote lever of leververvetting en ontsteking (hepatitis)
- lactatacidose (een teveel aan melkzuur in het bloed; zie de rubriek Andere mogelijke bijwerkingen van Trizivir)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- pijn op de borst; aandoening van de hartspier (cardiomyopathie)
- toevallen (epileptische aanvallen of convulsies)
- depressieve of angstige gevoelens, concentratieverlies, sufheid
- indigestie (spijsverteringsstoornis), smaakveranderingen
- kleurveranderingen van nagels, huid of van de huid in de mond
- griepig gevoel - koude rillingen en zweten
- tintelend gevoel in de huid (spelden en naalden)
- gevoel van zwakte in de ledematen
- afbraak van spierweefsel
- doof gevoel in de huid
- vaker plassen



- borstvergroting bij mannen

Zelden voorkomende bijwerkingen die tevoorschijn kunnen komen door bloedonderzoek zijn:

- verhoging van een enzym genaamd amylase
- falen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te produceren (rode bloedcelaplasie)

### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000 mensen**

- huiduitslag, met blaarvorming en roodheid die lijkt op speldenpuntjes (donkere vlekken in het midden omgeven door een lichtere ring en een donkere buitenring) (erythema multiforme)
- wijd verbreide huiduitslag met blaarvorming en vervelling, vooral rond de mond, neus, ogen en genitaliën (geslachtsdelen) (Stevens-Johnson syndroom) en een ernstiger vorm die huidvervelling veroorzaakt van meer dan 30% van het totale huidoppervlak (toxische epidermale necrolyse)

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van bovenstaande symptomen bemerkt.**

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen die tevoorschijn kunnen komen door bloedonderzoek zijn:

- falen van het beenmerg om nieuwe rode en witte bloedcellen te produceren (aplastische anemie)

### **Indien u bijwerkingen ondervindt**

Wanneer een van de bijwerkingen ernstig of hinderlijk wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

### **Andere mogelijke bijwerkingen van Trizivir**

Trizivir kan ook andere aandoeningen veroorzaken gedurende de behandeling tegen hiv-infectie.

### **Symptomen van infectie en ontsteking**

#### **Oude infecties kunnen opnieuw de kop opsteken**

Personen met gevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben meer kans op het ontwikkelen van ernstige infecties (opportunistische infecties). Wanneer deze personen starten met de behandeling, kunnen ze ondervinden dat oude, verborgen infecties de kop opsteken, die leiden tot tekenen en signalen van een ontsteking. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt en dat hierdoor het lichaam de infecties begint te bestrijden. Normaal gesproken zijn de symptomen onder meer **koorts**, plus enkele van de volgende:

- hoofdpijn
- maagpijn
- moeilijkheden met ademen

In zeldzame gevallen kan het immuunsysteem, als het sterker wordt, ook gezond lichaamsweefsel aanvallen (*auto-immuunziekten*). De symptomen van auto-immuunziekten kunnen vele maanden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor uw hiv-infectie, optreden. Deze symptomen kunnen onder meer zijn:

- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag) of beven
- hyperactiviteit (overmatige rusteloosheid en beweging)
- zwakte die in de handen en voeten begint en zich in de richting van de romp van het lichaam verplaatst

Als u een van de symptomen van infectie of tekenen van een ontsteking bemerkt in de periode dat u Trizivir gebruikt

**Vertel het uw arts onmiddellijk.** Neem geen andere geneesmiddelen in tegen de infectie zonder het advies van uw arts.

### **Lactatacidose is een zeldzame maar ernstige bijwerking**

Sommige patiënten die Trizivir gebruiken, ontwikkelen een aandoening die lactaatacidose wordt genoemd, samen met een vergrote lever.

Lactaatacidose wordt veroorzaakt door een ophoping van melkzuur in het lichaam. Dit is zeldzaam; als het plaatsvindt, is dat meestal pas na een paar maanden behandeling. Het kan levensbedreigend zijn door het uitvallen van inwendige organen.

De kans op het ontwikkelen van lactaatacidose is groter bij patiënten met een leveraandoening, of bij zwaarlijvige patiënten (obesitas), en dan voornamelijk bij vrouwen.

**Tekenen die wijzen op het ontwikkelen van lactaatacidose zijn onder meer:**

- misselijk zijn (misselijkheid), overgeven (braken)
- maagpijn
- zich algeheel niet goed voelen
- verlies van eetlust, gewichtsverlies
- diepe, snelle, moeizame ademhaling
- gevoelloosheid of zwakheid van ledematen

Gedurende de behandeling zal uw arts u controleren op tekenen van het ontwikkelen van lactaatacidose. Als u een van de bovenstaande kenmerken bemerkt of enig ander symptoom waarover u zich ongerust maakt:

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

**U kunt problemen ondervinden met uw botten**

Sommige personen die combinatietherapie tegen hiv gebruiken ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* heet. Deze aandoening heeft als gevolg dat het botweefsel afsterft door een verminderde bloedtoevoer naar het bot.

U loopt een groter risico om deze aandoening te krijgen, indien u:

- gedurende langere tijd combinatietherapie gebruikt
- ook geneesmiddelen gebruikt tegen ontstekingen, genaamd corticosteroiden
- alcohol drinkt
- een verzwakt immuunsysteem heeft
- overgewicht heeft

**Signalen van osteonecrose zijn onder andere:**

- stijfheid in de gewrichten
- pijnklachten (vooral in de heupen, knieën of schouders)
- moeite met bewegen

Indien u een van deze signalen herkent:

**Vertel het uw arts.**

**Andere effecten die pas door bloedonderzoek aangetoond kunnen worden:**

Trizivir kan ook het volgende veroorzaken:

- verhoogd gehalte aan melkzuur in het bloed wat in zeldzame gevallen kan leiden tot lactaatacidose

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos of de fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn: 300 mg abacavir (als sulfaat), 150 mg lamivudine en 300 mg zidovudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
in de tablet kern: microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycollaat en magnesiumstearaat.  
in de tabletomhulling: hypromellose, titaandioxide, polyethyleenglycol, indigokarmijn aluminiumlak en geel ijzeroxide.

### Hoe ziet Trizivir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trizivir filmomhulde tabletten zijn blauwgroene capsulevormige filmomhulde tabletten met aan een kant gegraveerd "GX LL1". Ze worden geleverd in blisterverpakkingen met 60 tabletten of in flessen met 60 tabletten. Deze flessen hebben een door kinderen moeilijk te openen sluiting.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nederland

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viihealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIV HIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.