

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur abacavír 300 mg (sem súlfat), lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 300 mg/150 mg/300 mg tafla inniheldur 2,7 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Blágrænar, ílangar, filmuhúðaðar töflur, með ígreyptri áletrun „GX LL1“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trizivir er ætlað til meðhöndlunar á HIV-sýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Þetta samsetta lyf kemur í stað notkunar innihaldsefnanna (abacavírs, lamivúdíns og zídóvúdíns) hvers fyrir sig í svipuðum skömmtum. Mælt er með því að hefja lyfjameðferð með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni hverju fyrir sig fyrstu 6-8 vikurnar (sjá kafla 4.4). Ákvörðun um val meðferðar á ekki að ráðast af hugsanlegri aukinni meðferðarheldni, heldur aðallega af áætlaðri virkni og áhættu við notkun hinna þriggja núkleósíðahliðstæðnanna.

Gagnsemi Trizivir notkunar hefur aðallega verið sýnd með rannsóknum á sjúklingum sem eru að byrja eða eru með nokkra reynslu af retróveirulyfjameðferð og ekki með langt genginn sjúkdóm. Huga verður sérstaklega að meðferðarþörf sjúklinga með mikið veirumagn í blóði (> 100.000 eintök/ml) (sjá kafla 5.1).

Yfir heildina gætu veiruhemjandi áhrif þessarar þriggja núkleósíða meðferðar verið síðri en þau sem fást með öðrum fjöllyfjameðferðum, þá helst þeim sem innihalda eflða próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð. Því skal notkun Trizivir einungis íhuguð við sérstakar aðstæður (t.d. þegar sjúklingur er einnig með berkla).

Áður en meðferð með abacavíri er hafin skal skima fyrir HLA-B*5701-samsætunni hjá sérhverjum HIV-smituðum sjúklingi, óháð kynþætti (sjá kafla 4.4). Ekki skal nota abacavír hjá sjúklingum sem vitað er að bera HLA-B*5701-samsætuna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð skal stjórnað af sérfræðingum í smitsjúkdómum, sem hafa reynslu af meðferð á HIV-smituðum einstaklingum.

Ráðlagður skammtur af Trizivir fyrir fullorðna (18 ára og eldri) er ein tafla tvisvar á dag.

Trizivir má taka með eða án matar.

Þegar hætta þarf notkun eins virku efnanna í Trizivir eða ef minnka þarf skammta eru fánleg lyf með abacavíri, lamivúdín og zídóvúdín, hverju fyrir sig.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó ekki þurfi að aðlaga skammta af abacavíri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hækkar lamivúdín- og zídóvúdínþéttni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minni úthreinsunar (sjá kafla 4.4). Þar sem nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta þessara lyfja, er mælt með að abacavír, lamivúdín og zídóvúdín séu gefin sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.) hvert í sínu lagi. Læknar ættu að athuga sérstaklega samantekt á eiginleikum þessara lyfja. Sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi má ekki gefa Trizivir (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert lifr starfsemi

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifr starfsemi, því er notkun Trizivir ekki ráðlögð nema hún sé talin nauðsynleg. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (Child-Pugh stig 5-6) er þörf á nákvæmu eftirliti ásamt reglulegum mælingum á plasmáþétti abacavírs ef mögulegt er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Mælt er með sérstakri aðgát hjá sjúklingum í þessum aldurshópi vegna aldurstengdra breytinga, svo sem skertrar nýrnastarfsemi og breytinga á blóðfræðilegum þáttum.

Börn og unglingar

Öryggi og verkun Trizivir hjá unglungum og börnum hafa ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aðlögun skammta hjá sjúklingum með aukaverkanir á blóðfrumur

Það getur reynst nauðsynlegt að breyta skammtastærðum á zídóvúdín ef hemóglóbíngildi fellur niður fyrir 9 g/dl eða 5,59 mmól/l eða ef fjöldi hlutleysiskyrninga fellur niður fyrir $1,0 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.3 og 4.4). Þar sem skammtaaðlögun er ekki möguleg með Trizivir skal gefa abacavír, lamivúdín og zídóvúdín hvert í sínu lagi. Læknum er bent á að skoða samantekt á eiginleikum þessara lyfja hvers fyrir sig.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi.

Vegna virka efnisins zídóvúdíns, mega sjúklingar með óeðlilega fáa hlutleysiskyrninga ($< 0,75 \times 10^9/l$) eða óeðlilega lágt hemóglóbíngildi ($< 7,5$ g/dl eða 4,65 mmól/l) ekki nota Trizivir (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í þessum hluta er að finna sérstök varnaðarorð og varúðarreglur sem eiga við abacavír, lamivúdín og zídóvúdín. Engin frekari varnaðarorð eða varúðarreglur eru vegna samsetta lyfsins Trizivir.

Ofnæmisviðbrögð (sjá einnig kafla 4.8)

Abacavíri fylgir hætta á ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.8), sem einkennast af hita og/eða útbrotum ásamt öðrum einkennum sem benda til þess að mörg líffæri eigi hlut að máli. Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við notkun abacavírs, sum lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn, þegar þau voru ekki meðhöndluð á viðeigandi hátt.

Hætta á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri er mikil hjá sjúklingum sem greinast með HLA-B*5701-samsætuna. Hins vegar hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum við abacavíri í lægri tíðni hjá sjúklingum sem ekki hafa þessa samsætu.

Því skal fylgja eftirfarandi atriðum:

- Alltaf skal staðfesta hvort HLA-B*5701 samsætan sé til staðar áður en meðferð er hafin.
- Aldrei má hefja meðferð með Trizivir hjá sjúklingum sem eru með HLA-B*5701 samsætuna eða hjá sjúklingum sem ekki eru með HLA-B*5701 samsætuna en hafa fengið ofnæmisviðbrögð sem talin eru tengjast abacavíri við meðferð sem abacavír var hluti af (t.d. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Stöðva verður meðferð með Trizivir án tafar**, jafnvel þó HLA-B*5701-samsætan sé ekki til staðar ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum. Ef tefst að hætta meðferð með Trizivir eftir að ofnæmi er farið að koma fram getur það valdið lífshættulegum viðbrögðum.
- Þegar meðferð með Trizivir hefur verið hætt vegna gruns um ofnæmisviðbrögð **má aldrei aftur hefja meðferð að nýju með Trizivir eða einhverju öðru lyfi sem inniheldur abacavír** (t.d. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Ef meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða sem talin eru við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða.
- Til að forðast að notkun abacavírs sé hafin að nýju, skal gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi fengið ofnæmisviðbrögð fyrirmæli um að farga því sem eftir er af Trizivir töflunum.

Klínísk lýsing á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri

Einkenni ofnæmisviðbragða við abacavíri eru vel þekkt úr klínískum rannsóknum og við eftirfylgni eftir að lyfið kom á markað. Einkenni komu yfirleitt fram á fyrstu sex vikunum (miðgildi tíma þar til þau komu fram er 11 dagar) eftir að meðferð með abacavíri var hafin, **þó þessi viðbrögð geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur.**

Næstum öllum ofnæmisviðbrögðum við abacavíri fylgja hiti og/eða útbrot. Öðrum einkennum sem hafa komið fram sem hluti ofnæmisviðbragða við abacavíri er lýst nákvæmlega í kafla 4.8 (Lýsing á völdum aukaverkunum), þ.m.t. einkenni frá öndunarfarum og meltingarfærum. Mikilvægt er að slík einkenni geta valdið því **að ofnæmisviðbrögð séu ranglega greind sem öndunarferasjúkdómar (lungnabólga, berkjubólga, kverkabólga) eða maga- og þarmabólga.**

Einkenni tengd ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg. Þessi einkenni hverfa venjulega þegar meðferð er hætt.

Mjög sjaldan hafa sjúklingar sem hætt hafa notkun abacavírs af öðrum ástæðum en vegna einkenna ofnæmisviðbragða einnig fengið lífshættuleg viðbrögð innan klukkustunda frá því að meðferð með abacavíri var hafin að nýju (sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum). Hjá slíkum sjúklingum verður að hefja notkun abacavírs að nýju við aðstæður þar sem læknishjálp er aðgengileg.

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá uppsöfnun mjólkursýru í blóði, venjulega samfara mikilli lifrarstækkun og fituhrönnun (steatosis) í tengslum við notkun á zídóvúdíni. Fyrstu merki (hækkuð mjólkursýrugildi í blóði með einkennum) eru m.a. væg einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og kvíðverkir), þreyta, lystarleysi, þyngdartap, einkenni frá öndunarvegi (ör og/eða djúpur andardráttur) eða einkenni frá taugakerfi (þ.m.t. máttleysi).

Mjólkursýrublóðsýring leiðir oft til dauða og henni getur fylgt brisbólga, lifrabílungun eða nýrnabilun.

Mjólkursýrublóðsýring hefur venjulega komið fram eftir nokkurra mánaða meðferð.

Meðferð með zídóvúdíni ber að stöðva ef fram koma hækkuð mjólkursýrugildi í blóði með einkennum og efnaskipta-/mjólkursýrublóðsýring, ágeng stækkun lifrar eða ört hækkanandi aminótransferasagildi.

Aðgát skal höfð þegar zídóvúdín er gefið sjúklingum (sérstaklega of feitum konum) með lifrarstækkun, lifrabólgu eða aðra þekkta áhættuþætti lifrarsjúkdóma eða fituhrönnunar (þ.m.t. viss lyf og alkóhól). Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu C og eru meðhöndlaðir með alfa-interferóni og ríbavíríni eru í sérstakri hættu.

Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem eru í aukinni áhættu.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleósíða- og núkleótíðahliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleósíða- og núkleótíðahliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli í hverju landi fyrir sig um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Fiturýrnun

Meðferð með zídóvúdíni hefur tengst rýrnun á fitu undir húð í tengslum við eiturveikun á hvatbera. Algengi og alvarleiki fiturýrnunar tengist samanlagðri útsetningu. Rýrnunin á fitu sem er greinilegust í andliti, á útlimum og rasskinnum getur verið óafturkræf þegar skipt er í meðferð sem ekki inniheldur zídóvúdín. Reglulega skal meta sjúklinga m.t.t. vísbindinga um fiturýrnun meðan á meðferð með zídóvúdíni standur og lyfjum sem innihalda zídóvúdín (Combivir og Trizivir). Skipta skal yfir í aðra meðferðaráætlun ef grunur um fiturýrnun vaknar.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbindingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbindingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Aukaverkanir á blóðfrumum

Búast má við blóðleysi, fækkun hlutleysiskyrninga og fækkun hvítra blóðkorna (venjulega í kjölfar fækkunar hlutleysiskyrninga) hjá sjúklingum sem fá zídóvúdín. Þessar aukaverkanir eiga sér frekar stað við hærri skammta (1200-1500 mg/dag) og hjá sjúklingum með lítinn beinmergsforða fyrir meðferð, sérstaklega við langt genginn HIV-sjúkdóm. Því ber að fylgjast vel með blóðhag (sjá kafla 4.3) hjá sjúklingum sem fá Trizivir. Þessi áhrif sjást venjulega ekki fyrr en eftir fjögurra til sex vikna meðferð. Ráðlagt er að taka blóðprufur á a.m.k. tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm með einkennum og síðan a.m.k. mánaðarlega eftir það.

Aukaverkanir á blóðfrumur eru ekki algengar hjá sjúklingum með HIV-sjúkdóm á byrjunarstigi. Með hliðsjón af almennu ástandi sjúklings má taka blóðprufur sjaldnar, t.d. á eins til þriggja mánaða fresti. Þar að auki getur verið þörf á aðlögun zídóvúdínskammta ef alvarlegt blóðleysi eða beinmergsbæling á sér stað á meðan á meðferð með Trizivir stendur eða hjá sjúklingum með skerta starfsemi beinmergs, t.d. hemóglóbín < 9 g/dl (5,59 mmól/l) eða fjölda hlutleysiskyrninga < $1,0 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.2). Þar sem skammtaaðlögun er ekki möguleg með Trizivir ætti að gefa zídóvúdín, abacavír og lamivúdín hvert í sínu lagi. Læknar ættu að skoða lyfjaskrártexa fyrir hvert þessara lyfja.

Brisbólga

Sjaldgæf dæmi eru um brisbólgu tilfelli hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni. Hins vegar er ekki ljóst hvort rekja megi þessi tilfelli til þessara lyfja eða undirliggjandi HIV-sjúkdóms. Trizivir meðferð ber að stöðva strax ef vart verður við klínísk brisbólgu einkenni eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Lifrarsjúkdómar

Ef lamivúdín er notað samhliða til meðferðar gegn HIV og lifrabólguveiru B (HBV) er nánari upplýsingar, um notkun lamivúdíns til meðferðar gegn HBV, að finna í samantekt á eiginleikum Zeffix.

Öryggi og verkun Trizivir hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Notkun Trizivir er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Ef meðferð með Trizivir er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B, er reglulegt eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínmeðferð er hætt (sjá samantekt á eiginleikum Zeffix).

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvarandi virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklunga. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð.

Sjúklingar sem einnig eru smitaðir af lifrabólguveiru B eða C

EKKI er ráðlagt að nota ríbavírinn samhliða zídóvúdíni, vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.5).

Börn og unglingar

Þar eð ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar er ekki ráðlegt að nota Trizivir hjá börnum og unglingum. Greining ofnæmisviðbragða getur verið sérstaklega vandasöm hjá þessum sjúklingahópum.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-smituðum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróvirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)), getur komið fram bólgu svörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróvirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróvirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Tækifærissýkingar

Benda ætti sjúklingum á að Trizivir eða sérhver önnur retróvirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar skulu því vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Þótt niðurstöður fyrirliggjandi gagna úr klínískum rannsóknum og áhorfsrannsóknum með abacavíri sýni ósamræmi þá eru nokkrar rannsóknir sem benda til aukinnar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (einkum hjartadrep) hjá sjúklingum sem fá meðferð með abacavíri. Þess vegna, þegar Trizivir er ávísað skal grípa til aðgerða til að lágmarka alla þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og of háa fitu í blóði).

Auk þess ætti að íhuga önnur meðferðarúrræði en meðferð með abacavíri fyrir sjúklinga sem eru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Lyfjagjöf hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Trizivir geta orðið fyrir 1,6 til 3,3-falt meiri útsetningu fyrir lamivúdíni (AUC) en sjúklingar með kreatínínúthreinsun ≥ 50 ml/mín. Engar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknum þar sem Trizivir er borið saman við hvert og eitt af virku efnum lyfsins hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá lamivúdín þar sem skammtar hafa verið aðlagðir. Í upphaflegu rannsóknunum á lamivúdíni í samsetningu með zídóvúdíni, við skráningu lyfsins, tengdist meiri útsetning fyrir lamivúdíni aukinni tíðni eiturverkana á blóð (daufkyrningafæð og blóðleysi), þó að $<1\%$ þátttakenda hafi hætt vegna daufkyrningafæðar eða blóðleysis. Aðrar aukaverkanir sem tengjast lamivúdíni (eins og kvillar í meltingarvegi og lifur) geta komið fyrir.

Fylgjast skal með sjúklingum með viðvarandi kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Trizivir með tilliti til aukaverkana sem tengjast lamivúdíni, einkum eiturverkana á blóð. Ef nýtilkomin eða versnandi daufkyrningafæð eða blóðleysi kemur fram skal aðlaga skammt lamivúdíns til samræmis við leiðbeiningar um ávisun lamivúdíns, en það næst ekki með Trizivir. Hætta á meðferð með Trizivir og nota lyf fyrir hvert og eitt af virku efnum Trizivir við gerð meðferðaráætlunarinnar.

Lyfjamilliverkanir

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um virkni og öryggi Trizivir gefnu samtímis bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð eða próteasahemlum (sjá kafla 5.1)

Trizivir skal ekki að taka með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín eða lyfjum sem innihalda emtricitabín.

Forðast á notkun stavúdíns samhliða zídóvúdíni (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með að lamivúdín sé notað í samsettri meðferð með cladribíni (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeyningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Trizivir inniheldur abacavír, lamivúdín og zídóvúdín og því hafa allar milliverkanir sem komið hafa fram fyrir þessi lyf hvert um sig þýðingu fyrir Trizivir. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að engar milliverkanir af klínískri þýðingu eru á milli abacavírs, lamivúdíns og zídóvúdíns.

Abacavír er umbrotið af UDP-glúkúrónýltransferasaensímum (UGT-ensímum) og alkóhóldehýdrógenasa; gjöf samhliða UGT-ensímörvum eða -hemlum eða efnasamböndum sem hverfa brott fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa, gæti breytt útsetningu fyrir abacavíri. Zídóvúdín er aðallega umbrotið fyrir tilstilli UGT-ensíma; gjöf samhliða UGT-ensímörvum eða -hemlum gæti breytt útsetningu fyrir zídóvúdíni. Lamivúdín er hreinsað út um nýru. Virk nýrnaseyting á lamivúdíni í þvag verður fyrir tilstilli lífrænna katjónaferja; gjöf lamivúdíns samhliða hemlum á ferjur fyrir lífrænar katjónir gæti aukið útsetningu fyrir lamivúdíni.

Abacavír, lamivúdín og zídóvúdín umbrotna ekki marktækt fyrir tilstilli cýtókróm P₄₅₀-ensíma (svo sem CYP 3A4, CYP 2C9 eða CYP 2D6) né hafa þau örvandi áhrif á þetta ensímkerfi. Lamivúdín og zídóvúdín hamla ekki cýtókróm P₄₅₀-ensím. Litlar líkur eru á að abacavír hamli umbroti fyrir tilstilli CYP3A4 og *in vitro* hefur verið sýnt fram á að það hamli ekki CYP2C9 eða CYP2D6 ensím. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að abacavír getur hamlað cýtókróm P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1). Því eru litlar líkur á milliverkunum við retróveirupróteasahemla, lyf sem ekki eru núkleósíð og önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli helstu P₄₅₀-ensíma.

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum. Ekki skal líta á listann hér fyrir neðan sem tæmandi en hann er einkennandi fyrir þá flokka sem rannsakaðir voru.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
RETRÓVEIRULYF		
Dídanósín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Dídanósín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Dídanósín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Stavúdín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Samsett meðferð ekki ráðlögð.
Stavúdín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	

Stavúdín/zídóvúdín	Gagnkvæm blokkun <i>in vitro</i> , á virkni gegn HIV, á milli stavúdíns og zídóvúdíns, gæti leitt til skertrar verkunar beggja lyfja.	
SÝKINGALYF		
Atóvakón/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur.
Atóvakón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Atóvakón/zídóvúdín (750 mg tvisvar á dag með mat/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑33% Atóvakón AUC ↔	
Klaritrómýcín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Látið líða a.m.k. 2 klst. á milli þess sem Trizivir og klaritrómýcín eru gefin.
Klaritrómýcín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Klaritrómýcín/zídóvúdín (500 mg tvisvar á dag/100 mg á 4 klst. fresti)	Zídóvúdín AUC ↓12%	
Trímétóprím/súlfametoxazól/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun fyrir Trizivir, nema sjúklingur sé með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Þegar gefa þarf trímétóprím/súlfametoxazól samhliða skal hafa klínískt eftirlit með sjúklingum. Háir skammtar af trímétóprími/súlfametoxazóli, til meðferðar við lungnabólgu af völdum <i>pneumocystis jirovecii</i> (PCP) og bogfrymlasótt (toxoplasmosis), hafa ekki verið rannsakaðir og skal forðast notkun þeirra.
Trímétóprím/súlfametoxazól/lamivúdín (160 mg/800 mg einu sinni á dag í 5 daga/300 mg stakur skammtur)	Lamivúdín: AUC ↑40% Trímétóprím: AUC ↔ Súlfametoxazól: AUC ↔ (hömlun á ferjum fyrir lífrænar katjónir)	
Trímétóprím/súlfametoxazól/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
SVEPPALYF		
Flúkónazól/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturvekanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Flúkónazól/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Flúkónazól/zídóvúdín (400 mg einu sinni á dag/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑74% (UGT-hömlun)	

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
LYF GEGN MYCOBACTERIACEAE-TEGUNDUM		
Rífampísín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmaþéttni zídóvúdíns, vegna UGT-örvunar.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Rífampísín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Rífampísín/zídóvúdín (600 mg einu sinni á dag/200 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↓48% (UGT-örvun)	

KRAMPASTILLANDI LYF		
Fenóbarbital/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni abacavírs, vegna UGT-örvunar.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Fenóbarbital/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Fenóbarbital/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni zídóvúdíns, vegna UGT-örvunar.	
Fenýtóín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni abacavírs, vegna UGT-örvunar.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Fenýtóín//lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Fylgist með þéttni fenýtóíns.
Fenýtóín//zídóvúdín	Fenýtóín AUC ↑↓	
Valpróínsýra/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínísku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eiturgerkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Valpróínsýra/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Valpróínsýra/zídóvúdín (250 mg eða 500 mg þrisvar á dag/ 100 mg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑80% (UGT-hömlun)	

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
ANDHISTAMÍN (HISTAMÍN-H2-VIÐTAKABLOKKAR)		
Ranitidín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Ranitidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf ranitidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	
Ranitidín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð	
Címetidín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Címetidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf címetidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	
Címetidín/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
FRUMUEYÐANDI LYF		

Cladribín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð <i>In vitro</i> hindrar lamivúdín innanfrumu-fosfórýleringu á cladribíni, sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivúdíns og cladribíns.	Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).
---------------------	---	--

ÓPÍÓÍÐ

Metadón/abacavír (40 til 90 mg einu sinni á dag í 14 daga/600 mg stakur skammtur, síðan 600 mg tvisvar á dag í 14 daga)	Abacavír: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadón: CL/F ↑22%	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínisku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eitruverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8). Aðlögun metadónskammta ólíkleg hjá meirihluta sjúklinga; stöku sinnum getur þurft að aðlaga metadónskammtinn.
Metadón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Metadón/zídóvúdín (30 til 90 mg einu sinni á dag/ 200 mg á 4 klst. fresti)	Zídóvúdín AUC ↑43% Metadón AUC ↔	

RETÍNÓÍÐ

Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á milliverkun vegna sameiginlegs brotthvarfsferils fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
ÞVAGSÝRULOSANDI LYF		
Próbenesíð/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem einungis takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir er ekki ljóst hvaða klínisku þýðingu þetta hefur. Fylgist með einkennum um eitruverkanir af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8).
Próbenesíð/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Próbenesíð/zídóvúdín (500 mg fjórum sinnum á dag/ 2 mg/kg þrisvar á dag)	Zídóvúdín AUC ↑106% (UGT-hömlun)	
ÝMISLEGT		
Etanól/abacavír (0,7 g/kg stakur skammtur/ 600 mg stakur skammtur)	Abacavír: AUC ↑41% Etanól: AUC ↔ (Hömlun alkóhóldehýdrógenasa)	Engin þörf á skammtaaðlögun.

Etanól/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Etanól/zídóvúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Sorbitól lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivúdín	Stakur skammtur af lamivúdín mixtúru, lausn 300 mg Lamivúdín: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Trizivir samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölalkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylítól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.
Riociguat/Abacavír	Riociguat ↑ Abacavír hamlar CYP1A1 <i>in vitro</i> . Samhliðagjöf staks skammts af riociguati (0,5 mg) hjá HIV sjúklingum sem fá samsetta meðferð með abacavíri/dolutegravíri/lamivúdíni (600 mg/50 mg/300 mg einu sinni á sólarhring) leiddi til u.þ.b. þrefalt hærri AUC _(0-∞) fyrir riociguat samanborið við staðfest riociguat AUC _(0-∞) hjá heilbrigðum einstaklingum.	Hugsanlega þarf að minnka riociguat skammtinn. Sjá lyfjaupplýsingarnar fyrir riociguat fyrir ráðleggingar um skammta

Skammstafanir: ↑ = Hækkun; ↓ = lækkun; ↔ = engin marktæk breyting; AUC = flatarmál undir blóðþéttnitímaferli; Cmax = hámarkspéttni; CL/F = úthreinsun eftir inntöku

Greint hefur verið frá versnandi blóðleysi vegna ribavírins þegar zídóvúdín er hluti lyfjameðferðar gegn HIV, þó enn eigi eftir að sýna nákvæmlega fram á hvernig þetta gerist. Ekki er mælt með notkun ribavírins samhliða zídóvúdíni, vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Íhuga ætti að skipta zídóvúdíni út í samsettri retróveirulyfjameðferð ef hún er þegar hafin. Það er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvúdíns.

Samhliða meðferð, sérstaklega bráðameðferð, með lyfjum sem geta haft eiturverkanir á nýru eða mergbælandi áhrif (t.d. pentamídíni með altæka verkun, dapsóni, pírimetamíni, trímétóprími/súlfametoxazóli, amfóterisíni, flúcýtósíni, gancíklóvíri, interferóni, vínkristíni, vínblastíni og doxórúbisíni), getur einnig aukið hættuna á aukaverkunum af völdum zídóvúdíns (sjá kafla 4.8). Ef nauðsynlegt er að nota Trizivir samhliða einhverju þessara lyfja þarf að fylgjast sérstaklega vel með nýrnastarfsemi og blóðhag og ef þörf krefur minnka skammta eins eða fleiri lyfja.

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda ekki til marktækt aukinnar hættu á aukaverkunum af völdum zídóvúdíns samhliða trímétóprími/súlfametoxazóli (sjá upplýsingar um milliverkanir lamivúdíns og trímétópríms/súlfametoxazóls), pentamídíni til innöndunar, pírimetamíni og acíklóvíri, í skömmtum sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Sem almenna reglu, við ákvörðun um notkun retróveirulyfja til meðferðar við HIV-sýkingu hjá barnshafandi konum og þar með til að draga úr hættu á HIV-smiti hjá nýburanum, skal hafa í huga niðurstöður úr dýrarrannsóknum sem og klíníska reynslu hjá barnshafandi konum. Eins og er hefur notkun zídóvúdíns hjá barnshafandi konum, ásamt notkun hjá nýburanum í framhaldinu, sýnt að dregið

hefur úr tíðni HIV-smits frá móður til fósturs. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Trizivir á meðgöngu. Miðlungsmiklar upplýsingar um barnshafandi konur sem tóku virku efnin, abacavír, lamivúdín og zidóvúdín, hvert fyrir sig í samsettri meðferð, benda ekki til neinna vanskapandi eiturverkana (yfir 300 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu). Umfangsmiklar upplýsingar um barnshafandi konur, sem tóku lamivúdín eða zidóvúdín, benda ekki til neinna vanskapandi eiturverkana (yfir 3000 fæðingar eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu fyrir hvort lyf, þar af yfir 2.000 fæðingar eftir útsetningu fyrir bæði lamivúdíni og zidóvúdíni). Miðlungsmiklar upplýsingar (yfir 600 fæðingar eftir notkun á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til neinna vanskapandi eiturverkana af völdum abacavírs. Með hliðsjón af þessum miðlungsmiklu upplýsingum er ólíklegt að hætta sé á vanskapandi áhrifum hjá mönnum.

Virku innihaldsefnin í Trizivir geta hugsanlega hindrað eftirmyndun DNA, zidóvúdín hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif yfir fylgju í einni dýrarannsókn og abacavír hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og eru í meðferð með lyfi sem inniheldur lamivúdín, svo sem Trizivir og verða barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan gæti hugsanlega tekið sig upp þegar meðferð með lamivúdíni er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á að hliðstæður núkleósíða og núkleótíða valda ýmsum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á hvatberastarfsemi hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Abacavír og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Abacavír skilst einnig út í brjóstamjólkvænna.

Samkvæmt yfir 200 pörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkkingar ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi abacavírs og lamivúdíns við gjöf hjá börnum yngri en 3 mánaða.

Eftir gjöf staks 200 mg skammts af zidóvúdíni hjá HIV-sýktum konum var meðalþéttni zidóvúdíns svipuð í brjóstamjólki og sermi.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Í dýrarannsóknum komu engin áhrif á frjósemi fram af völdum abacavírs, lamivúdíns eða zidóvúdíns (sjá kafla 5.3). Sýnt hefur verið fram á að zidóvúdín hefur ekki áhrif á fjölda sáðfrumna, byggingu þeirra eða hreyfanleika hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hafa ætti í huga klínískt ástand sjúklings og mögulegar aukaverkanir af völdum Trizivir þegar hæfileikar sjúklingsins til aksturs eða notkunar véla eru metnir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á aukaverkunum

Greint hefur verið frá aukaverkunum við meðferð á HIV-sjúkdómnum með abacavíri, lamivúdíni og

zídóvúdíni, hverju í sínu lagi eða saman. Þar eð Trizivir inniheldur abacavír, lamivúdín og zídóvúdín, má vænta þeirra aukaverkana sem tengjast þessum lyfjum.

Aukaverkanir einstakra innihaldsefna settar upp í töflu

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við abacavír, lamivúdín og zídóvúdín er að finna í töflu 1. Þeim er raðað eftir líffærakerfum, líffærum og rauntíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar (> 1/10), algengar (> 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (> 1/1000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (> 1/10.000 til < 1/1000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000). Gæta þarf vel að því að ekki sé um ofnæmisviðbrögð að ræða ef einhver þessara einkenna koma fram.

Tafla 1: Þekktar aukaverkanir einstakra innihaldsefna Trizivir

Abacavír	Lamivúdín	Zídóvúdín
MIKILVÆGT: Varðandi upplýsingar um abacavírofnæmi, sjá upplýsingar hér á eftir undir Lýsing á völdum aukaverkunum.		
Ofnæmi fyrir abacavíri		
<i>Blóð og eitlar</i>		
	<i>Sjaldgæfar:</i> hlutleysiskyrningafæð, blóðleysi (bæði alvarleg í einstaka tilfellum), blóðflagnafæð <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> hrein rauðkornafæð	<i>Algengar:</i> blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og hvítkornafæð <i>Sjaldgæfar:</i> blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð með mergbilun <i>Mjög sjaldgæfar:</i> hrein rauðkornafæð <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> vanmyndunarblóðleysi
<i>Ónæmiskerfi</i>		
<i>Algengar:</i> ofnæmi		
<i>Efnaskipti og næring</i>		
<i>Algengar:</i> lystarleysi <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> Mjólkursýrublóðsýring	<i>Koma örsjaldan fyrir:</i> Mjólkursýrublóðsýring	<i>Mjög sjaldgæfar:</i> lystarleysi, mjólkursýrublóðsýring án lækkaðrar súrefnispéttni í blóði
<i>Geðræn vandamál</i>		
		<i>Mjög sjaldgæfar:</i> kvíði, þunglyndi
<i>Taugakerfi</i>		
<i>Algengar:</i> höfuðverkur	<i>Algengar:</i> höfuðverkur, svefnleysi <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> útlægir taugakvillar (skyntruflanir í	<i>Mjög algengar:</i> höfuðverkur <i>Algengar:</i> sundl <i>Mjög sjaldgæfar:</i> svefnleysi, skyntruflanir í húð, svefnrungi,

	húð)	skert einbeiting, krampar
Hjarta		
		<i>Mjög sjaldgæfar:</i> hjartavöðvakvilli
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		
	<i>Algengar:</i> hósti, einkenni frá nefi	<i>Sjaldgæfar:</i> mæði <i>Mjög sjaldgæfar:</i> hósti

Abacavír	Lamivúdín	Zídóvúdín
Meltingarferi		
<i>Algengar:</i> ógleði, uppköst, niðurgangur <i>Mjög sjaldgæfar:</i> brisbólga	<i>Algengar:</i> ógleði, uppköst, kviðverkir, niðurgangur <i>Mjög sjaldgæfar:</i> hækkun amýlasa í sermi, brisbólga	<i>Mjög algengar:</i> ógleði <i>Algengar:</i> uppköst, kviðverkir og niðurgangur <i>Sjaldgæfar:</i> vindgangur <i>Mjög sjaldgæfar:</i> litarútfellingar í munnslímhúð, bragðskynstruflanir, meltingartruflanir, brisbólga
Lifur og gall		
	<i>Sjaldgæfar:</i> skammvinn hækkun lifrarensíma (AST, ALT) <i>Mjög sjaldgæfar:</i> lifrabólga	<i>Algengar:</i> hækkun lifrarensíma og bilirúbíns í blóði <i>Mjög sjaldgæfar:</i> lifrarsjúkdómar svo sem alvarleg lifrarstækkun með fituhrörnum (steatosis)
Húð og undirhúð		
<i>Algengar:</i> útbrot (án almennra einkenna) <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> regnbogaróðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju	<i>Algengar:</i> útbrot, hárlos	<i>Sjaldgæfar:</i> útbrot og kláði <i>Mjög sjaldgæfar:</i> litarútfellingar í nöglum og húð, ofsakláði og aukin svitamyndun
Stoðkerfi og stoðvefur		
	<i>Algengar:</i> liðverkir, vöðvakvillar <i>Mjög sjaldgæfar:</i> rákvöðvalýsa	<i>Algengar:</i> vöðvaverkir <i>Sjaldgæfar:</i> vöðvakvilli
Nýru og þvagferi		
		<i>Mjög sjaldgæfar:</i> tíð þvaglát
Æxlunarferi og brjóst		

		<i>Mjög sjaldgæfar:</i> brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		
<i>Algengar:</i> hiti, svefnhöfgi, þreyta	<i>Algengar:</i> þreyta, lasleiki, hiti	<i>Algengar:</i> slappleiki <i>Sjaldgæfar:</i> hiti, almennir verkir og þróttleysi <i>Mjög sjaldgæfar:</i> kuldahrollur, verkur fyrir brjosti og inflúensuheilkenni

Margar af þeim aukaverkunum sem taldar eru upp í töflunni (ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, svefnhöfgi, útbrot) eru algengar hjá sjúklingum með abacavírofnæmi. Því þarf að athuga vandlega hvort um ofnæmisviðbrögð sé að ræða hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni (sjá kafla 4.4). Örsjaldan hefur verið greint frá regnbogaróðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju, þar sem ekki var hægt að útiloka abacavírofnæmi. Í slíkum tilvikum skal notkun lyfja sem innihalda abacavír hætt til frambúðar.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi fyrir abacavíri

Einkenni þessara ofnæmisviðbragða eru talin upp hér á eftir. Þau hafa komið fram annaðhvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Þau sem komið hafa fram hjá að minnsta kosti 10% sjúklinga með ofnæmisviðbrögð eru feitletruð.

Næstum allir sjúklingar sem fá ofnæmisviðbrögð fá hita og/eða útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláða) sem hluta heilkennisins, hins vegar hafa viðbrögð komið fram án útbrot eða hita. Önnur lykileinkenni eru m.a. einkenni frá meltingarfærum, öndunarfærum eða almenn einkenni svo sem svefnhöfgi og lasleiki.

<i>Húð</i>	Útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláði).
<i>Meltingarfæri</i>	Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir , sár í munni.
<i>Öndunarfæri</i>	Mæði, hósti , særindi í hálsi, andnauðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome), öndunarbílun.
<i>Ýmislegt</i>	Hiti, svefnhöfgi, lasleiki , bjúgur, eitlakvilli, lágur blóðþrýstingur, tárubólga, bráðaofnæmi.
<i>Taugakerfi/Geðræn vandamál</i>	Höfuðverkur , náladofi.
<i>Blóð og eitlar</i>	Eitilfrumufæð.
<i>Lifur/bris</i>	Hækkun lifrarprófa , lifrabólga, lifrabílun.
<i>Stoðkerfi</i>	Vöðvaverkir , mjög sjaldan vöðvalýsa, liðverkir, hækkun kreatínínasa.
<i>Þvaggfæri</i>	Hækkun kreatíníns, nýrnabilun.

Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn.

Ef meðferð með abacavíri er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma ofnæmisviðbragða er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækun blóðþrýstings og dauða. Svipuð viðbrögð hafa einnig sjaldan komið fram eftir að notkun abacavírs er hafin að nýju hjá sjúklingum sem aðeins fengu eitt lykileinkenna ofnæmisins (sjá hér að framan) áður en notkun abacavírs var hætt; og örsjaldan einnig hjá sjúklingum sem hafa hafið meðferð að nýju án þess að hafa áður fengið nein einkenni ofnæmisviðbragða (þ.e. sjúklingum sem áður voru taldir þola abacavír).

Aukaverkanir zidóvúdíns á blóð

Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og fækkun hvítra blóðkorna áttu sér stað oftast við háa skammta (1200-1500 mg/dag) og hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm (sérstaklega ef beinmergsforði var lítill fyrir meðferð) og sér í lagi hjá sjúklingum með fjölda CD4-fruma lægri en 100/mm³. Það getur reynst nauðsynlegt að lækka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.4). Blóðleysið getur krafist blóðgjafa.

Tíðni hlutleysiskyrningafæðar var einnig hærri hjá þeim sjúklingum þar sem fjöldi hlutleysiskyrninga, hemóglóbíngildi og gildi fyrir B₁₂-vítamín í sermi voru lág í upphafi meðferðar með zidóvúdíni.

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringartilvikum, stundum banvænum, venjulega samfara mikilli lifrarstækkun og fituhrönnun (steatosis), í tengslum við notkun á zidóvúdíni (sjá kafla 4.4).

Fiturýrnun

Meðferð með zidóvúdíni hefur tengst rýrnun á fitu undir húð sem er greinilegust í andliti, á útlimum og rasskinnum. Sjúklingar sem fá Trizivir skulu hafðir undir tíðu eftirliti og inntir eftir vísbendingum um fiturýrnun. Ef vísbendingar koma fram skal ekki halda meðferð með Trizivir áfram (sjá kafla 4.4).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-smituðum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)), getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun með Trizivir. Engin sérstök einkenni eða merki hafa verið greind eftir bráða ofskömmun með abacavír, zidóvúdíni eða lamivúdíni, fyrir utan þau sem talin eru upp sem aukaverkanir.

Ef ofskömmun á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eitrunar (sjá kafla 4.8) og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmun, þó svo að það hafi ekki verið prófað. Blóðskilun og kviðskilun virðast hafa takmörkuð áhrif á losun zídóvúdíns, en auka útskilnað á glúkúróníð-umbrotsefninu. Ekki er vitað hvort hægt sé að fjarlægja abacavír með kviðskilun eða blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun

Veirusýkingalyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR04.

Verkunarháttur

Abacavír, lamivúdín og zídóvúdín eru allt bakritahemlar í flokki núkleósíðahliðstæðna og hafa öflug og sérhæfð hemjandi áhrif á HIV-1 og HIV-2. Öll lyfin þrjú eru umbrotin af innanfrumukínösum í samsvarandi 5'-þrífosfat (TP). Lamivúdín-TP, carbóvír-TP (hið virka þrífosfatform abacavírs) og zídóvúdín-TP eru hvarfefni fyrir og samkeppnishemlar HIV-bakrita (reverse transcriptase - RT). Hins vegar byggjast veiruhemjandi áhrif þeirra aðallega á innlimun mónófosfatformsins inn í DNA-keðju veirunnar, sem veldur lokun keðjunnar. Abacavír-, lamivúdín- og zídóvúdín-þrífosföt sýna afgerandi minni sækni í DNA-pólýmerasa hýsilfrumunnar.

Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: abacavír, dídánósín og nevírapín). Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli zídóvúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: dídánósín og alfa-interferón). Mótverkandi áhrif á veiruhömlun abacavírs í frumuræktun voru ekki fyrir hendi í samsetningu með núkleósíðabakritahemlunum dídánósíni, emtrícítabíni, stavúdíni eða tenófóvíri, með nevírapíni sem er bakritahemill sem ekki er núkleósíð eða próteasahemlinum amprenavíri.

Ónæmi in vitro

HIV-1-ónæmi fyrir lamivúdíni tengist amínósýrubreytingu á M184I eða, eins og algengara er, M184V, nálægt virka setinu á bakrita veirunnar.

Einangraðir hafa verið stofnar af HIV-1 *in vitro* sem eru ónæmir fyrir abacavíri. Þeir tengjast tilteknum arfgerðarbreytingum á táknavæði gensins fyrir bakrita (RT) (táknar M184V, K65R, L74V og Y115F). Ónæmi gegn abacavíri myndast tiltölulega hægt *in vitro* og þarf margar stökkbreytingar til þess að ná klínískt marktækri hækkun á EC₅₀ miðað við villigerð veirunnar.

Ónæmi in vivo (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður)

Afbrigðin M184V og M184I koma fram hjá HIV-1-smituðum sjúklingum sem fá retróveirulyfjameðferð sem inniheldur lamivúdín. Í klínískri grunnrannsókn með Combivir (stöðluð skammtasamsetning með lamivúdíni og zídóvúdíni) fundust, hjá flestum sjúklinganna þar sem meðferð sem innihélt abacavír brást, annaðhvort engar breytingar tengdar núkleósíða-bakritahemlum miðað við upphafsgildi (15%) eða einungis M184V eða M184I (78%). Heildartíðni breytinga á M184V og M184I var há (85%) og breytingar á L74V, K65R og Y115F sáust ekki (sjá töflu). Stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum, sem zídóvúdín stuðlar að, fundust einnig (8%).

Meðferð	Abacavír + Combivír
Fjöldi einstaklinga	282
Fjöldi tilvika þar sem meðferð brást	43
Fjöldi arfgerða í meðferð	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
TAMs ¹	3 (8%)

1. Fjöldi einstaklinga með ≥ 1 stökkbreytingu tengda týmidínhlíðstæðum.

Stökkbreytingar tengdar týmidínhlíðstæðum geta myndast þegar týmidínhlíðstæður eru notaðar með abacavíri. Í heildargreiningu á 6 klínískum rannsóknum komu stökkbreytingar tengdar týmidínhlíðstæðum ekki fram þegar meðferð innihélt abacavír án zídóvúdíns (0/127) en komu hins vegar fram þegar meðferð innihélt abacavír og týmidínhlíðstæðuna zídóvúdín (22/86, 26%). Auk þess dró úr breytingum á L74V og K65R þegar abacavír var gefið samhliða zídóvúdíni (K65R: án zídóvúdíns: 13/127, 10%; með zídóvúdíni: 1/86, 1%; L74V: án zídóvúdíns: 51/127, 40%; með zídóvúdíni: 2/86, 2%).

Ónæmi in vivo (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)

Afbrigðin M184V og M184I koma fram hjá HIV-1-smituðum sjúklingum sem fá retróveirulyfjameðferð sem inniheldur lamivúdín, en þau valda ónæmi á háu stigi fyrir lamivúdíni. Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivúdíns í retróveirulyfjameðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örlytla retróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Þær klínísku niðurstöður sem liggja fyrir eru vissulega mjög takmarkaðar og útiloka að hægt sé að draga áreiðanlegar ályktanir á þessu sviði. Að minnsta kosti ætti alltaf frekar að hefja meðferð með virkum núkleósíða-bakritahemli en að halda áfram meðferð með lamivúdíni. Áframhaldandi meðferð með lamivúdíni, þrátt fyrir myndun M184V-stökkbreytingar, ætti því einungis að koma til greina í tilvikum þar sem enginn annar virkur núkleósíða-bakritahemill er til staðar. Á svipaðan hátt stuðla stökkbreytingar tengdar týmidínhlíðstæðum að ónæmi fyrir zídóvúdíni.

Klínískt marktæk minnkun á næmi fyrir abacavíri hefur komið fram hjá stofnum ræktuðum úr sjúklingum með hömlulausa veirufjöggun, sem áður hafa verið meðhöndlaðir með og eru ónæmir fyrir öðrum núkleósíða-bakritahemlum (NRTI). Í heildargreiningu á fimm klínískum rannsóknum þar sem abacavíri var bætt við til þess að styrkja meðferð 166 sjúklinga, voru 123 (74%) með M184V/I, 50 (30%) voru með T215Y/F, 45 (27%) voru með M41L, 30 (18%) voru með K70R og 25 (15%) voru með D67N. K65R var ekki til staðar og L74V og Y115F voru sjaldgæf ($\leq 3\%$). Í aðhvarfsgreiningu á forspárgildi arfgerðar (leiðrétt fyrir grunnildi HIV-1 RNA [vRNA] í plasma, CD4+ frumufjölda, fjölda og tímalengd fyrri retróveirulyfjameðferða) kom fram að þegar til staðar eru 3 eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast ónæmi fyrir núkleósíða-bakritahemlum, tengdist það minnkaðri svörun í 4.viku ($p=0,015$) eða 4 eða fleiri stökkbreytingum í 24. viku ($p\leq 0,012$). Að auki veldur innsetning í stöðu 69 eða Q151M-stökkbreytingin, sem yfirleitt finnst með A62V, V75I, F77L og F116Y, ónæmi á háu stigi fyrir abacavíri.

Bakritastökkbreytingar í upphafi	Vika 4 (n = 166)		
	n	Miðgildi – Breyting á vRNA (log ₁₀ eintök/ml)	Hundraðshlutfall með <400 eintök/ml vRNA
Engar	15	-0,96	40%
M184V eingöngu	75	-0,74	64%
Einhver ein NRTI-stökkbreyting	82	-0,72	65%
Einhverjar tvær NRTI-tengdar stökkbreytingar	22	-0,82	32%
Einhverjar þrjár NRTI-tengdar stökkbreytingar	19	-0,30	5%
Fjórar eða fleiri NRTI-tengdar stökkbreytingar	28	-0,07	11%

Arfgerðarónæmi og krossónæmi

Fyrir arfgerðarónæmi gegn abacavíri þarf M184V ásamt a.m.k. einni annarri stökkbreytingu tengdri abacavíri, eða M184V ásamt margföldum stökkbreytingum tengdum týmidínhlíðstæðum. Arfgerðarkrossónæmi gegn öðrum núkleósíða-bakritahemlum, eingöngu með stökkbreytingu á M184V eða M184I, er takmarkað. Zídóvúdín, dídanósín, stavúdín og tenófóvír halda sinni retróveiruvirkni gegn slíkum HIV-1-afbrigðum. Hins vegar, þegar M184V er til staðar ásamt K65R, stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs, tenófóvírs, dídanósíns og lamivúdíns og M184V ásamt L74V stuðlar að krossónæmi á milli abacavírs dídanósíns og lamivúdíns. Þegar M184V er til staðar ásamt Y115F stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs og lamivúdíns. Fá má leiðbeiningar um viðeigandi notkun á abacavíri með því að nota nógildandi algóritma fyrir myndun ónæmis.

Krossónæmi á milli abacavírs, lamivúdíns eða zídóvúdíns og retróveirulyfja úr öðrum flokkum, t.d. próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð, er ólíklegt.

Verkun og öryggi

Ein slembuð, tvíblind, lyfleysustýrð, klínísk rannsókn hefur borið saman meðferð sem samsett var af abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni og meðferð samsetta af indínavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður. Þar eð hlutfallslega margir hættu í meðferð (42% sjúklinga hættu í slembaðri meðferð fyrir 48. viku), er ekki hægt að draga ályktanir um jafngildi þessara meðferða eftir 48 vikur. Þótt svipaðra áhrifa á veirur hafi gætt af meðferð sem innihélt abacavír og indínavír hvað varðar hlutfall sjúklinga með ógreinanlegt veirumagn í blóði (≤ 400 eintök/ml; meðferðarmarkmiðagreining (*intention to treat* (ITT)), 47% á móti 49%; raunmeðferðargreining (*as treated* (AT)), 86% á móti 94% fyrir samsetta meðferð með abacavíri annars vegar og indínavíri hins vegar), voru niðurstöður indínavíri í hag, sérstaklega hjá sjúklingum með mikið veirumagn í blóði (> 100.000 eintök/ml; ITT, 46% á móti 55%; AT 84% á móti 93% fyrir samsetta meðferð með abacavíri annars vegar og indínavíri hins vegar).

ACTG5095 var slembuð (1:1:1), tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn, framkvæmd á 1147 HIV-1-smituðum fullorðnum einstaklingum, sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, þar sem bornar voru saman þrennskona lyfjasamsetningar: zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz, zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og zídóvúdín/lamivúdín/abacavír. Það kom í ljós eftir 32 vikna eftirfylgni (miðgildi) að þriggja lyfja meðferð með núkleósíðunum zídóvúdíni/lamivúdíni/abacavíri kom veirufræðilega lakar út, en hinar tvær samsetningarnar, óháð veirumagni í upphafi ($<$ eða > 100.000 eintök/ml). Meðferðin var veirufræðilega talin hafa brugðist (HIV RNA >200 eintök/ml) hjá 26% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír, 16% þeirra sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og 13% þeirra sem fengu fjögurra lyfja meðferð. Við

48 vikur var hlutfall einstaklinga, með HIV RNA < 50 eintök/ml, 63% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír, 80% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz og 86% hjá þeim sem fengið höfðu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz. Á þessum tímavörð var zídóvúdín/lamivúdín/abacavír-hlutinn stöðvaður af öryggiseftirlitsnefnd (Data Safety Monitoring Board) rannsóknarinnar, vegna hærra hlutfalls sjúklinga þar sem meðferðin hafði brugðist. Hinum tveimur öngum rannsóknarinnar var haldið áfram á “blindan” hátt. Við 144 vikna eftirfylgni (miðgildi) hafði meðferðin brugðist hjá 25% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz og 26% einstaklinga sem fengu zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz. Enginn marktækur munur reyndist vera á milli anganna tveggja hvað varðar tímann þar til meðferðin brást í fyrsta skipti ($p=0,73$, “log-rank test”). Í þessari rannsókn hafði það engin marktæk áhrif á verkunina að bæta abacavíri við zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz.

		zídóvúdín/lamivúdín/abacavír	zídóvúdín/lamivúdín/efavírenz	zídóvúdín/lamivúdín/abacavír/efavírenz
Meðferð bregst (HIV RNA > 200 eintök/ml)	32 vikur	26%	16%	13%
	144 vikur	-	26%	25%
Meðferð virkar (48 vikur HIV RNA < 50 eintök/ml)		63%	80%	86%

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður og voru meðhöndlaðir með abacavíri, lamivúdíni, zídóvúdíni og efavírenzi, í lítilli opinni rannsókn, var hlutfall sjúklinga með ógreinanlegt veirumagn í blóði (< 400 eintök/ml) u.þ.b. 90% og þar af 80% sem höfðu < 50 eintök/ml, eftir meðferð í 24 vikur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Trizivir hjá sjúklingum sem fengið hafa mikla fyrri meðferð, sjúklingum þar sem önnur meðferð hefur brugðist eða hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm (CD4-frumur < 50 frumur/mm³).

Hve mikinn hag sjúklingar, sem fengið hafa mikla fyrri meðferð með núkleósíða-bakritahemlum, hafa af þessari núkleósíðasamsetningu er háð eðli og lengd fyrri meðferðar, sem gæti hafa valið út HIV-1-afbrigði með krossónæmi gegn abacavíri, lamivúdíni eða zídóvúdíni.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um virkni og öryggi Trizivir við notkun samhliða próteasahemlum eða bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Abacavír, lamivúdín og zídóvúdín frásogast hratt og vel frá meltingarvegi eftir inntöku. Aðgengi (absolute bioavailability) abacavírs, lamivúdíns og zídóvúdíns hjá fullorðnum er u.þ.b. 83%, 80-85% og 60-70% fyrir hvert um sig.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum smituðum af HIV-1 voru lyfjahvarfafræðilegar breytur abacavírs, lamivúdíns og zídóvúdíns við jafnvægi svipaðar, hvort heldur Trizivir var gefið eitt sér eða samsett tafla með lamivúdíni/zídóvúdíni saman með abacavíri, og líka svipaðar niðurstöðum sem fengust í frásogsprófi á Trizivir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Í samanburðarrannsókn (bioequivalence study) var Trizivir borið saman við abacavír 300 mg, lamivúdín 150 mg og zídóvúdín 300 mg töflur teknar saman. Áhrif fæðu á hraða og umfang frásogs voru einnig skoðuð. Trizivir reyndist jafngilt abacavíri 300 mg, lamivúdíni 150 mg og zídóvúdíni 300 mg gefin hvert í sínu lagi, hvað varðar AUC_{0-∞} og C_{max}. Fæða dró úr frásogshraða hjá Trizivir (lítillsháttar lækkun á C_{max} (að meðaltali 18-32%) og aukning á T_{max} (u.þ.b. 1 klst.)), en ekki heildarfrásogi (AUC_{0-∞}). Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíniska þýðingu og engar takmarkanir varðandi fæðu eru ráðlagðar vegna notkunar á Trizivir.

Við meðferðarskammta hjá sjúklingum (ein Trizivir tafla tvisvar á dag) er C_{max} abacavírs, lamivúdíns og zídóvúdíns í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45%), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33%) og 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83%). Samsvarandi gildi fyrir C_{min} var ekki hægt að staðfesta fyrir abacavír en þau eru 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70%) fyrir lamivúdín og 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64%) fyrir zídóvúdín. Meðalgildi (CV) AUC fyrir abacavír, lamivúdín og zídóvúdín á 12 klukkustunda skammtatímabili eru 6,39 $\mu\text{g.klst./ml}$ (31%), 5,73 $\mu\text{g.klst./ml}$ (31%) og 1,50 $\mu\text{g.klst./ml}$ (47%).

Væg hækkun á C_{max} (28%) sást hjá zídóvúdíni ef gefið samhliða lamivúdíni, hins vegar sást ekki marktæk breyting á AUC. Zídóvúdín hefur engin áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns. Abacavír hefur áhrif á zídóvúdín (C_{max} lækkar um 20%) og á lamivúdín (C_{max} lækkar um 35%).

Dreifing

Rannsóknir á abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni gefnum í æð sýndu að meðaltal reiknaðs dreifingarrúmmáls er 0,8, 1,3, og 1,6 l/kg fyrir hvert um sig. Lamivúdín sýnir línuleg lyfjahvörf við venjulega skammta og takmarkaða bindingu við albúmín, helsta plasmapróteinið (< 36% binding við albumín í sermi *in vitro*). Próteinbinding zídóvúdíns í plasma er 34% til 38%. Rannsóknir *in vitro* á próteinbindingu abacavírs í blóði benda til þess að abacavír bindist aðeins lítillega til miðlungi mikið (~49%) próteinum í plasma manna við lækningalega þéttni. Þetta gefur til kynna litlar líkur á milliverkunum við önnur lyf vegna samkeppni um plasmapróteinbindingu.

Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum við Trizivir sem byggjast á samkeppni um próteinbindingu.

Gögn sýna fram á að abacavír, lamivúdín og zídóvúdín komast inn í miðtaugakerfið og komast í heila- og mænuvökvann (CSF). Meðalhutföll fyrir þéttni lamivúdíns og zídóvúdíns í heila- og mænuvökva og sermi (CSF/sermi), 2-4 klst. eftir inntöku, voru u.þ.b. 0,12 og 0,5. Í hve miklum mæli lamivúdín kemst raunverulega inn í miðtaugakerfið og samband þessa við klíniska virkni er ekki vitað.

Rannsóknir á abacavíri sýna fram á AUC-hlutfall, CSF/plasma, milli 30 og 44%. Mæld gildi fyrir hámarksþéttni voru 9 sinnum hærra en IC_{50} fyrir abacavír, 0,08 $\mu\text{g/ml}$ eða 0,26 μM þegar abacavír var gefið í 600 mg skömmtum tvisvar á dag.

Umbrot

Umbrot taka ekki stóran þátt í brotthvarfi lamivúdíns. Úthreinsun fer aðallega fram við útskilnað óbreytt lamivúdín í þvagi. Litlar líkur eru á milliverkun við lamivúdín í tengslum við umbrot, vegna lítills umfangs umbrota í lifur (5-10%) og lítillar próteinbindingar í plasma.

Fyrir zídóvúdín er 5'-glúkúróníðíð helsta umbrotsefnið, bæði í plasma og þvagi og svarar til u.þ.b. 50-80% af gefnum skammti sem skilinn er út um nýru. 3'-amino-3'-deoxýtímidín (AMT) hefur verið greint sem umbrotsefni zídóvúdíns eftir inngjöf í æð.

Abacavír er aðallega umbrotið í lifur. U.þ.b. 2% af gefnum skammti eru skilin út um nýru, sem óbreytt lyf. Helstu efnaferli umbrota hjá mönnum eiga sér stað fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa og með glúkúróníðtengingu sem myndar 5'-karboxýlsýru og 5'-glúkúróníð sem svara til u.þ.b. 66% skammtsins sem skilinn er út í þvagi.

Brotthvarf

Mældur helmingunartími brotthvarfs lamivúdíns er 18 til 19 klst. Meðalúthreinsun úr blóði fyrir lamivúdín er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (> 70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Minnka þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Í rannsóknum á zídóvúdíni, sem gefið var í æð, mældist lokahelmingunartíminn í plasma að meðaltali

1,1 klst. og úthreinsun í plasma að meðaltali 1,6 l/klst./kg. Nýrnaúthreinsun zídóvúdíns er áætluð 0,34 l/klst./kg, sem bendir til gauklasíunar og virks útskilnaðar í nýrnapiplum. Þéttni zídóvúdíns eykst við alvarlega nýrnabilun.

Meðalhelmingunartími abacavírs er u.þ.b. 1,5 klst. Eftir endurtekna abacavírskammta, 300 mg tvisvar á dag, í inntökum, reyndist engin marktæk uppsöfnun á abacavíri. Brotthvarf abacavírs er með umbrotum í lifur og eftirfylgjandi útskilnaði umbrotsefna, aðallega í þvagi. Umbrotsefnin og óbreytt abacavír svara til u.þ.b. 83% af gefnum abacavírskammti í þvagini. Afgangurinn er skilinn út með hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlvörð eru fengnar fyrir abacavír, lamivúdín og zídóvúdín hvort í sínu lagi. Takmörkuð gögn varðandi sjúklinga með skorpulifur gefa til kynna að uppsöfnun zídóvúdíns geti átt sér stað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna minnkaðrar glúkúróníðmyndunar. Upplýsingar varðandi sjúklinga með miðlungsmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi sýna að skert lifrarstarfsemi hefur ekki veruleg áhrif á lyfjahlvörð lamivúdíns.

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahlvörð abacavírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 5-6) eftir að hafa fengið 600 mg í einum skammti; miðgildi (bil) AUC-gildis var 24,1 (10,4 til 54,8) míkro.g./ml. Niðurstöður sýndu að meðaltali (90%CI) 1,89-falda [1,32;2,70] aukningu á AUC fyrir abacavír og 1,58-falda [1,22;2,04] lengingu á helmingunartíma abacavírs. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna lækkun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi vegna verulegs breytileika í heildarþéttni abacavírs hjá þessum sjúklingum. Notkun abacavírs er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Mældur helmingunartími brotthvarfs lamivúdíns er 5 til 7 klst. Meðalúthreinsun úr blóði fyrir lamivúdín er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (> 70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á losun lamivúdíns.

Í rannsóknum á zídóvúdíni, sem gefið var í æð, mældist lokahelmingunartíminn í plasma að meðaltali 1,1 klst. og úthreinsun að meðaltali 1,6 l/klst./kg. Nýrnaúthreinsun zídóvúdíns er áætluð 0,34 l/klst./kg, sem bendir til gauklasíunar og virks útskilnaðar í nýrnapiplum. Þéttni zídóvúdíns eykst við alvarlega nýrnabilun.

Abacavír er aðallega umbrotið í lifur með u.þ.b. 2% af abacavíri skilin út óbreytt í þvagi. Lyfjahlvörð abacavírs, hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi, eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þess vegna er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Vegna þess að skammtaaðlögun fyrir lamivúdín og zídóvúdín getur verið nauðsynleg, er mælt með því að gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun \leq 30 ml/mín.) abacavír, lamivúdín og zídóvúdín hvert í sínu lagi. Trizivir má ekki nota hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi lyfjahlvörð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar upplýsingar liggja fyrir um samsetta meðferð með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni hjá dýrum. Klínískt mikilvægar eiturverkanir þessara þriggja lyfja eru blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð og hvítkornafæð.

Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Lamivúdín, zídóvúdín og abacavír valda ekki stökkbreytingum í bakteríuprófum en eins og aðrar núkleósíðahliðstæður hindra þau eftirmyndun DNA í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlaæxlaprófi á músum.

Lamivúdín hefur ekki sýnt nein skaðleg erfðafræðileg áhrif í rannsóknum *in vivo* við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinni hærri plasmabéttni en fæst við ráðlagða skammta. Zídóvúdín olli sundrun litninga, (clastogenic effect) í örkjarnaprófum á músum og rottum, eftir endurtekna skammta til inntöku. Eitilfrumur úr blóði alnæmissjúklinga sem fá zídóvúdínmeðferð hafa einnig greinst með fleiri skaddaða litninga.

Undirbúningsrannsókn hefur sýnt fram á að zídóvúdín er tekið upp í DNA í kjarna hvíttra blóðkorna í fullorðnum, þ.m.t. barnshafandi konum, sem taka zídóvúdín til meðferðar gegn HIV-1-sýkingu, eða til fyrirbyggjandi meðferðar gegn veirusmiti frá móður til barns. Zídóvúdín var einnig tekið upp í DNA hvíttra blóðkorna úr naflastreng hjá ungbörnum mæðra sem fengu meðferð með zídóvúdíni. Í rannsókn á eiturverkunum á erfðaefni gegnum fylgju, sem gerð var á öpum, var zídóvúdín eitt sér borið saman við zídóvúdín og lamivúdín, í skömmtum sem jafngilda þeim sem gefnir eru mönnum. Rannsóknin sýndi að hjá fósturum sem eru útsett fyrir samsettri meðferð með zídóvúdíni og lamivúdíni *in utero*, verður enn meiri upptaka á núkleósíða-DNA-hliðstæðum í ýmis líffæri hjá fósturum og einnig að meiri stytting varð á telómerum en hjá apafósturum sem eingöngu voru útsett fyrir zídóvúdíni. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing þessara uppgötvana er.

Abacavír er vægur áhættuþáttur fyrir litningaskemmdir, bæði *in vitro* og *in vivo* við háa tilraunastyrkleika og því þarf að meta hugsanlega áhættu fyrir menn með tilliti til áætlaðs ávinnings af meðferðinni.

Hættan á krabbameinsvaldandi áhrifum af völdum samsettrar meðferðar með abacavíri, lamivúdíni og zídóvúdíni hefur ekki verið prófuð. Lamivúdín sem tekið var inn í endurteknum skömmtum um munn, í langtímarannsóknum á músum og rottum, sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum zídóvúdíns eftir inntöku hjá músum og rottum, greindust síðkomin æxli í þekjuvef í leggöngum. Eftirfylgjandi rannsókn sem gerð var á krabbameinsvaldandi áhrifum innan í leggöngum, staðfesti tilgátuna um að æxlin í leggöngunum stöfuðu af langtímasnertingu þekjuvefs í leggöngum nagdýranna við óumbreytt zídóvúdín í háum styrkleika í þvaginum. Hjá báðum kynjum beggja dýrategundanna greindust engin önnur æxli tengd zídóvúdíni.

Þar að auki voru gerðar tvær rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum yfir fylgju hjá músum. Í rannsókn sem US National Cancer Institute gerði, voru ungafullum músum gefnir hæstu þolanlegu skammtar af zídóvúdíni, frá degi 12 til 18 á meðgöngu. Einu ári eftir got fannst aukning í tíðni æxla í lungum, lifur og fæðingarvegi hjá afkvæmum sem urðu fyrir hæstu skömmtum (420 mg/kg líkamsþunga).

Í annarri rannsókn voru músum gefnir zídóvúdínskammtar sem voru allt að 40 mg/kg í 24 mánuði, í fyrsta sinn fyrir fæðingu á 10. degi meðgöngu. Niðurstöður sem rekja mátti til meðferðarinnar takmörkuðust við síðkomin æxli í þekjuvef í leggöngum, sem sáust með svipaðri tíðni og á svipuðum tíma og í hinni stöðluðu rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum skammta teknum um munn. Seinni rannsóknin gaf því ekki neinar sannanir fyrir því að zídóvúdín hafi krabbameinsvaldandi áhrif yfir fylgju.

Ályktað er að aukin tíðni æxla í fyrri rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum yfir fylgju sýni fræðilega áhættu sem þarf að meta miðað við sannað klínískt notagildi. Krabbameinsrannsóknir á músum og rottum sem fengu abacavír um munn sýndu aukna tíðni illkynja og ekki illkynja æxla. Illkynja æxli fundust í forhúðarkirtlinum hjá karldýrum og snípskirtlinum hjá kvendýrum beggja tegunda, í skjaldkirtli karlrotta og í lifur, þvagblöðru, eitlum og undir húð hjá kvenrottum.

Meirihluti þessara æxla kom fram við hæstu abacavírskammtana, 330 mg/kg/dag hjá músum og 600 mg/kg/dag hjá rottum. Æxlin í forhúðarkirtlinum voru undantekning. Þau komu fram við 110 mg/kg skammt. Þeir skammtar sem höfðu engin áhrif hjá músum og rottum jafngiltu 3-földum og 7-földum skömmtum hjá mönnum í meðferð.

Á meðan klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt benda þessar upplýsingar til þess að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum vegi minna en mögulegur klínískur ávinningur.

Eiturhrif endurtekinna skammta

Í eiturefnafræðilegum rannsóknum reyndist abacavír valda lifrarstækkun hjá rottum og öpum. Ekki er vitað hvaða klíníska þýðingu þetta hefur. Það hefur ekkert komið í ljós í klínískum rannsóknum sem bendir til að abacavír hafi eiturhrif á lifur. Þess utan hefur örvun abacavírs á eigið umbrot eða annarra lyfja sem umbrotna í lifur, ekki greinst hjá mönnum.

Væg hrörnun í hjartavöðva greindist hjá músum og rottum sem fengið höfðu abacavír í tvö ár. Þéttin var samsvarandi 7 til 24-faldri áætlaðri þéttni hjá mönnum. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu hefur ekki verið metin.

Eiturefnafræði og æxlun

Lamivúdín olli ekki vansköpun í dýratilraunum en það eru merki um að það valdi aukningu í fósturdauða snemma á meðgöngu hjá kaninum við tiltölulega lága þéttni í samanburði við þá sem næst hjá mönnum. Svipuð áhrif fundust ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa þéttni.

Zídóvúdín hafði svipuð áhrif hjá báðum tegundum, en eingöngu við mjög háa þéttni. Zídóvúdín olli aukinni tíðni vansköpunar þegar það var gefið rottum í skömmtum sem höfðu eituráhrif á mæðurnar, á meðan líffæramyndun átti sér stað, en engin merki um vansköpun sáust við lægri skammta.

Abacavír sýndi eiturhrif á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kaninum. Niðurstöðurnar sýndu minnkaða líkamsþyngd hjá fósturum, fósturbjúg og aukningu á breytingum/vansköpunum í beinabyggingu, fósturdauða snemma á meðgöngu og andvana fæðingar. Ekki er hægt að draga neinar ályktanir varðandi hugsanlegan fósturskaða af völdum abacavírs vegna þessara eituráhrifa á fósturvísi eða fóstur.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum leiddi í ljós að abacavír hafði engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra. Hvorki lamivúdín né zídóvúdín höfðu heldur áhrif á frjósemi. Zídóvúdín hefur ekki sýnt áhrif á fjölda, lögum og hreyfanleika sæðisfrumna hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi,
natríumsterkjuglýkólat (gerð A),
magnesiumsterat.

Töfluhúð:

Opadry Green 03B11434, sem inniheldur: hýprómellósa, títantvíoxíð, pólýetýlenglýkól,
álandígókarmín, gult járnoxíð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C

6.5 Gerð fláts og innihald

Trizivir töflur eru fánlegar í ógegnsæjum, hvítum PCTFE/PVC-ál-þynnupakkningum eða PVC/PCTFE/PVC-ál/pappírs-þynnupakkningum með barnaöryggi sem innihalda 60 töflur eða HDPE-glösuum með barnaöryggi, sem innihalda 60 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/156/002 – ógegnsæ, hvít PCTFE/PVC-ál-þynnupakkning (60 töflur)
EU/1/00/156/003 – Töfluglas (60 töflur)
EU/1/00/156/004 – PVC/PCTFE/PVC-ál/pappírs-þynnupakkning með barnaöryggi (60 töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. desember 2000

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. nóvember 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÞYNNUPAKKNING/ASKJA x 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
abacavír/lamivúdín/zidóvúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur:
abacavír 300 mg (sem súlfat)
lamivúdín 150 mg
zidóvúdín 300 mg

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort. Á því eru upplýsingar um áriðandi öryggisatriði

VARÚÐ! Hafðu STRAX samband við lækinn ef vart verður við ofnæmiseinkenni.

“Togið hér” (meðfylgjandi aðvörunarkort)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-ál
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-ál/pappír

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Trizivir

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR x 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg töflur
abacavír/lamivúdín/zídóvúdín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot {númer}

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TÖFLUGLAS/ASKJA x 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
abacavír/lamivúdín/zidóvúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur:
abacavír 300 mg (sem súlfat)
lamivúdín 150 mg
zidóvúdín 300 mg

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort. Á því eru upplýsingar um áriðandi öryggisatriði

VARÚÐ! Hafðu STRAX samband við lækinn ef vart verður við ofnæmiseinkenni.

“Togið hér” (meðfylgjandi aðvörunarkort)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/00/156/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

trizivir

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á TÖFLUGLAS x 60 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
abacavír/lamivúdín/zidóvúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur:
abacavír 300 mg (sem súlfat)
lamivúdín 150 mg
zidóvúdín 300 mg

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/156/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

TRIZIVIR TÖFLUR – AÐVÖRUNARKORT (þynnur og töfluglas)

HLIÐ 1

ÁRÍÐANDI – AÐVÖRUNARKORT
TRIZIVIR (abacavírsúlfat / lamivúdín / zídóvúdín) Töflur
Berðu þetta kort alltaf á þér

Þar sem Trizivir inniheldur abacavír geta sumir sjúklingar sem taka lyfið fengið ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) sem geta reynst lífshættuleg ef haldið er áfram að taka Trizivir. **HAFÐU STRAX SAMBAND VIÐ LÆKNINN** og athugaðu hvort þú eigir að hætta að taka Trizivir ef

1) þú færð útbrot EÐA

2) þú færð einkenni sem eiga við TVO EÐA FLEIRI liði hér að neðan:

- hiti
- mæði, særindi í hálsi eða hósti
- ógleði eða uppköst eða niðurgangur eða kviðverkir
- mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan

Ef þú hefur hætt að taka Trizivir vegna ofnæmis **MÁTTU ALDREI TAKA** Trizivir eða önnur lyf sem innihalda abacavír (**Kivexa, Ziagen eða Triumeq**) aftur þar sem það gæti leitt til lífshættulegs blóðþrýstingsfalls eða dauða **innan fárra klukkustunda**.

..... (sjá hina hlið kortsins)

HLIÐ 2

Hafðu strax samband við lækinn ef þú heldur að þú hafir ofnæmi fyrir Trizivir. Skráðu hér að neðan upplýsingar um lækinn :

Læknir:

Sími:

Ef þú nærð ekki í lækinn verður þú tafarlaust að leita annarra læknisráða (t.d. á nevdarmóttöku næsta sjúkrahúss).

Varðandi almennar upplýsingar um Trizivir, hafðu samband við (nafn og símanúmer fyrirtækis á hverjum stað verða sett hér inn).

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur *abacavír/lamivúdín/zídóvúdín*

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- **Látið lækinn eða lyfjafræðing strax vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.**

ÁRÍÐANDI — Ofnæmisviðbrögð

Trizivir inniheldur abacavír (sem er einnig virkt efni í lyfjum eins og **Kivexa, Triumeq og Ziagen**). Sumir einstaklingar sem taka abacavír geta fengið **ofnæmisviðbrögð** (alvarlegt ofnæmi), sem geta reynst lífshættuleg ef þeir halda áfram að taka lyf sem innihalda abacavír.

Lestu vandlega allar upplýsingarnar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í rammanum í kafla 4.

Pakkningin fyrir Trizivir inniheldur **aðvörunarkort**, til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Þetta kort skaltu taka og bera á þér öllum stundum.**

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Trizivir og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Trizivir
3. Hvernig nota á Trizivir
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trizivir
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Trizivir og við hverju það er notað

Trizivir er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum.

Trizivir inniheldur þrjú virk efni sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingum: abacavír, lamivúdín og zídóvúdín. Öll tilheyrja þau flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðahliðstæðu-bakritahemlar*.

Trizivir stuðlar að því að bæta ástand þitt. Trizivir lækna ekki HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Þetta hjálpar líkamanum við að auka fjölda CD4-frumna í blóðinu. CD4-frumur er tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki við að hjálpa líkamanum að verjast sýkingum.

Svörun sjúklinga við meðferð með Trizivir er mismunandi. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Trizivir

Ekki má nota Trizivir

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir abacavíri (eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír — **Kivexa, Triumeq** eða **Ziagen**), lamivúdíni eða zídóvúdíni, eða öðrum innihaldsefnum lyfsins (*talin upp í kafla 6*)

Lestu vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4.

- ef þú ert með **alvarleg nýrnavandamál**
- ef **rauð blóðkorn eru mjög fá** (*blóðleysi*) eða ef **hvít blóðkorn eru mjög fá** (*hlutleysiskyrningafæð*).

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Trizivir

Sumir sem taka Trizivir eru í meiri hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir. Þú þarft að hafa í huga aukaáættuþætti:

- ef þú ert með miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur einhvern tímann fengið **lifrarsjúkdóm**, þ. á m. lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólguþýkingu B skaltu ekki hætta að taka Trizivir án ráðlegginga frá læknum, þar sem lifrabólgan gæti tekið sig upp að nýju)
- ef þú átt við alvarlegt **offituvandamál** að stríða (sérstaklega ef þú ert kona)

Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú notar Trizivir ef eitthvað af þessu á við um þig.

Þú gætir þurft meira eftirlit, s.s. blóðrannsóknir, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.**

Ofnæmisviðbrögð við abacavíri

Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð). **Lestu vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Ekki er hægt að útiloka að abacavír geti aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum.

Láttu lækinn vita ef þú ert með vandamál tengd hjarta og æðum, ef þú reykir eða ert með annan sjúkdóm sem getur aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum, s.s. háan blóðþrýsting eða sykursýki. Ekki hætta að taka Trizivir nema að lækinn ráðleggi það.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Sumir sem taka Trizivir fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að vita um mikilvæg einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart á meðan þú tekur Trizivir.

Lestu upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af Trizivir“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Notkun annarra lyfja samhliða Trizivir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúrulef og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú byrjar að taka ný lyf á meðan þú tekur Trizivir.

Þessi lyf má ekki nota með Trizivir:

- stavúdín eða emtrícítabín, við **HIV-sýkingu**
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, notuð við **HIV-sýkingu eða lifrabólgu B**
- ríbavírín, eða stungulyf sem innihalda gancíklóvír við **veirusýkingum**
- háa skammta af **trímétóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyf.
- cladribín, notað til meðferðar á **loðfrumuhvítblæði**.

Láttu lækinn vita ef þú færð meðferð með einhverju þessara lyfja.

Sum lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum eða gert aukaverkanir verri

Þetta eru m.a.:

- natríumvalpróat, við **flogaveiki**
 - interferón, við **veirusýkingum**
 - pýrimetamín, við **malaríu** og öðrum sníklasýkingum
 - dapsón, til fyrirbyggjandi meðferðar við **lungnabólgu** og til meðferðar við húðsýkingum
 - flúkónazól eða flúcýtósín, við **sveppasýkingum** eins og **candida**
 - pentamídín eða atóvakón, við sníklasýkingum eins og **lungnabólgu af völdum** pneumocystis jirovecii (oft kölluð PCP)
 - amfóterísín eða trímétóprím/súlfametoxazól, við **sveppa- og bakteríusýkingum**
 - próbenesíð, við **þvagsýrugigt** og sambærilegum kvillum, gefið með sumum sýklalyfjum til að auka virkni þeirra
 - **metadón**, notað sem **staðgönguefni fyrir heróín**
 - vínkrístín, vínblastín eða doxórúbisín, við **krabbameini**.
- Láttu lækinn vita** ef þú tekur einhver þessara lyfja.

Sum lyf hafa milliverkanir við Trizivir

Þetta eru m.a.:

- **klaritrómýcín**, sýklalyf
Ef þú tekur klaritrómýcín skaltu taka skammtinn a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða eftir að þú tekur Trizivir.
- **fenýtóín**, við **flogaveiki**
Láttu lækinn vita ef þú tekur fenýtóín. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með þér á meðan þú tekur Trizivir.
- lyf (yfirleitt á vökvaformi) sem **innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól** (t.d. xylítól, mannitól, lactítól eða maltítól) notuð að staðaldri.
Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver þessara lyfja.
- **riociguat** er notað til meðferðar **á háum blóðþrýstingi í æðum** (lungnaslagæðum) sem flytja blóð frá hjarta til lungna.
Læknirinn gæti þurft að minnka riociguat skammtinn, þar sem abacavír getur aukið gildi riociguats í blóði.

Metadón og Trizivir

Abacavír eykur hraðann á útskilnaði metadóns úr líkamanum. Ef þú tekur metadón mun verða fylgst með því hvort fráhrarfseinkenni koma fram. Hugsanlega þarf að breyta metadónskammtinum.

Meðganga

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum um áhættu og ávinning fyrir þig og barnið af töku Trizivir á meðgöngunni.

Trizivir og sambærileg lyf geta valdið aukaverkunum hjá barni í móðurkviði.

Ef þú hefur tekið Trizivir á meðgöngu gæti læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprufum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstgjöf

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Lítið magn af innihaldsefnum Trizivir getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Trizivir getur orsakað sundl/svima og valdið öðrum aukaverkunum sem geta dregið úr árvekni þinni.

Ekki aka eða stjórna vélum nema að þér líði vel.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Trizivir

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Trizivir

Notið lyfið alltaf eins og lækningur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Vertu í sambandi við lækninginn og ekki hætta að taka Trizivir án ráðlegginga frá lækningnum.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur skammtur af Trizivir fyrir fulloröna er ein tafla tvisvar á dag.

Taktu töflurnar á ákveðnum tímum, þannig að u.þ.b. 12 klst. séu á milli taflna.

Gleyptu töflurnar heilar með vatni. Trizivir má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur í ógáti of mikið af Trizivir skal hafa samband við lækni, lyfjafræðing eða bráðamóttöku næsta sjúkrahúss til frekari ráðlegginga.

Ef gleymist að taka Trizivir

Ef þú gleymir að taka skammt, taktu hann um leið og þú manst. Haltu svo meðferðinni áfram eins og áður. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Mikilvægt er að taka Trizivir reglulega vegna þess að ef þú tekur það óreglulega er ekki víst að það haldi áfram að verka gegn HIV-sýkingunni og hætta á ofnæmisviðbrögðum getur aukist.

Ef hætt er að taka Trizivir

Ef þú hefur hætt að taka Trizivir af einhverjum ástæðum — sérstaklega ef þú heldur að þú hafir fengið aukaverkanir eða vegna annars kvilla:

Ráðfærðu þig við lækninginn áður en þú byrjar að taka það aftur. Lækningurinn mun athuga hvort einkenni tengjast ofnæmisviðbrögðum. Ef lækningurinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Trizivir eða önnur lyf sem innihalda abacavír (Kivexa, Triumeq eða Ziagen).** Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Ef lækningurinn segir að þú getir byrjað að taka Trizivir aftur getur verið að farið verði fram á að þú takir fyrstu skammtana á stað þar sem lækningurinn er tiltæk ef á þarf að halda.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Lækningurinn mun gera próf vegna breytinganna.

Meðferð með Trizivir veldur oft rýrnun fitu á fótleggjum, handleggjum og í andliti (*fiturýrnun*). Komið hefur fram að þessi rýrnun líkamsfitu er ekki að fullu afturkræf þegar notkun zídóvídíns er hætt. Lækningurinn á að fylgjast með vísbendingum um fiturýrnun. Láttu lækninginn vita ef þú verður var/vör við rýrnun fitu á fótleggjum, handleggjum og í andliti. Komi þessar vísbendingar fram á að stöðva notkun Trizivir og breyta HIV-meðferðinni.

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú færð meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort tiltekin einkenni séu aukaverkun vegna Trizivir eða annarra lyfja sem tekin eru, eða stafi af HIV-sýkingunni sjálfri. **Því er mjög mikilvægt að þú ræðir við lækninginn um hvers konar breytingar á heilsu þinni.**

Sjúklingar sem ekki hafa HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð) sem lýst er í þessum fylgiseðli undir fyrirsögninni „Ofnæmisviðbrögð“.

Mjög mikilvægt er að þú lesir og skiljir upplýsingarnar um þessi alvarlegu viðbrögð.

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir fyrir Trizivir geta aðrir kvillar komið fram meðan á meðferð stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar hinum megin á þessum fylgiseðli undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna Trizivir“.

Ofnæmisviðbrögð

Trizivir inniheldur **abacavír** (sem er einnig virkt efni í **Kivexa**, **Triumeq** og **Ziagen**).

Abacavír getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þessi ofnæmisviðbrögð hafa oftast komið fram hjá einstaklingum sem taka lyf sem innihalda abacavír.

Hverjir fá þessi viðbrögð?

Hver sá sem tekur Trizivir gæti fengið ofnæmisviðbrögð við abacavíri, sem geta verið lífshættuleg ef haldið er áfram að taka Trizivir.

Líklegra er að þú fái slík viðbrögð ef þú er með gen sem kallast **HLA-B*5701** (en þú getur fengið viðbrögð jafnvel þótt þú sért ekki með þetta gen). Þú átt að hafa verið prófuð/prófaður fyrir þessu geni áður en Trizivir var ávísað þér. **Ef þú veist að þú ert með þetta gen skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur Trizivir.**

Um það bil 3 til 4 af hverjum 100 sjúklingum sem fengu meðferð með abacavíri í klínískri rannsókn og voru ekki með gen sem kallast HLA-B*5701, fengu ofnæmisviðbrögð.

Hver eru einkennin?

Algengustu einkennin eru:

- **hiti og húðútbrot**

Önnur algeng einkenni eru:

- ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur (magaverkur), mikil þreyta

Önnur einkenni eru m.a.:

Verkir í liðum eða vöðvum, þroti í hálsi, mæði, særindi í hálsi, hósti, stöku sinnum höfuðverkur, bólga í auga (tárubólga), sár í munn, lágur blóðþrýstingur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum.

Hvenær koma þessi einkenni fram?

Ofnæmiseinkenni geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Trizivir stendur en líklegra er að þau komi fram á fyrstu 6 vikum meðferðar.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn:

- 1 ef þú færð útbrot í húð, EÐA**
- 2 ef fram koma einkenni af a.m.k. 2 af eftirfarandi flokkum:**
 - hiti
 - mæði, særindi í hálsi eða hósti
 - ógleði eða uppköst, niðurgangur eða kviðverkir
 - mikil þreyta eða verkir, eða almenn vanlíðan.

Læknirinn ráðleggur þér hugsanlega að hætta að taka Trizivir.

Ef þú hefur hætt að taka Trizivir

Ef þú hefur hætt að taka Trizivir vegna ofnæmisviðbragða, **máttu ALDREI AFTUR taka Trizivir eða önnur lyf sem innhalda abacavír (Kivexa, Triumeq eða Ziagen)**. Ef þú gerir það gæti blóðþrýstingurinn fallið hættulega lágt innan fárra klukkustunda, sem gæti leitt til dauða.

Ef þú hefur hætt að taka Trizivir af einhverjum ástæðum — sérstaklega ef þú heldur að þú hafir fengið aukaverkanir, eða vegna annars kvilla:

Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú byrjar aftur. Læknirinn mun athuga hvort einkennin tengjast ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera, **verður þér sagt að taka aldrei aftur Trizivir eða önnur lyf sem innhalda abacavír (Kivexa, Triumeq eða Ziagen)**. Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Stöku sinnum hafa ofnæmisviðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu aftur að taka lyf sem innihélt abacavír, en höfðu aðeins eitt einkennanna á aðvörunarkortinu áður en þeir hættu að taka lyfið.

Örsjaldan hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka lyf sem innihélt abacavír aftur en höfðu engin einkenni ofnæmis áður en þeir hættu að taka það.

Ef læknirinn segir að þú getir byrjað að taka Trizivir aftur getur verið að farið verði fram á að þú takir fyrstu skammtana á stað þar sem læknishjálpar er tiltæk ef á þarf að halda.

Ef þú ert með ofnæmi fyrir Trizivir skaltu skila öllum ónotuðum Trizivir töflum til öruggrar förgunar. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Pakkningin með Trizivir inniheldur **aðvörunarkort** til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- ógleði

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- ofnæmisviðbrögð
- uppköst
- niðurgangur
- magaverkir
- lystarleysi
- sundl/svimi
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- svefnerfiðleikar (*svefnleysi*)
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- húðútbrot
- hárlos

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum eru:

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (*blóðleysi*) eða lítill fjöldi hvítra blóðkorna (*hlutleysiskyrningafæð* eða *hvítkornafæð*)
- hækkuð gildi lifrarendsímna
- aukið magn í blóði af *bilirúbíni* (efni sem framleitt er í lifur), sem getur gert húðina gulleita

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- mæði
- vindgangur (*uppbemba*)
- kláði
- vöðvaslapleiki

Sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fram í blóðrannsóknnum er:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*) eða fækkun í öllum gerðum blóðfrumna (*blóðfrumna*)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:

- lifrarkvillar, svo sem gula, stækkuð lifur eða fitulifur, lifrabólga
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði; *sjá næsta kafla*, „*Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af Trizivir*“)
- brisbólga
- brjóstverkur; sjúkdómur í hjartavöðva (*hjärtavöðvakvilli*)
- flog (krampar)
- þunglyndi eða kvíði, erfiðleikar með einbeitingu, svefndrungi
- meltingartruflanir, truflanir á bragðskyni
- litabreytingar á nöglum, húð eða slímhúð í munni
- flensutilfinning — hrollur og sviti
- náladofi í húð
- máttleysistilfinning í útlimum
- niðurbrot á vöðvavef
- dofi
- tíðari þvaglát
- brjóstastækkun hjá karlmönnum

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum eru:

- hækkun á ensími sem kallast amýlasi
- brestur á framleiðslu nýrra rauðra blóðkorna í beinmerg (*hrein rauðkornafæð*)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:

- húðútbrot, sem geta myndað blöðrum og líta út eins og markskífa (dökkur blettur í miðju, umkringdur ljósara svæði, með dökkum hring á brúninni) (*regnbogarodásótt*)
- útbreidd útbrot með blöðrum og flagnandi húð, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (*Stevens-Johnson-heilkenni*) og alvarlegra form sem veldur því að húðin flagnar af á meira en 30% líkamsyfirborðs (*eitrunardreplos húðþekju*)

Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu tafarlaust hafa samband við lækni.

Aukaverkun sem örsjaldan kemur fyrir og getur komið fram í blóðrannsóknnum er:

- brestur á framleiðslu nýrra rauðra eða hvítra blóðkorna í beinmerg (*vanmyndunarblóðleysi*).

Ef þú færð aukaverkanir

Látíð lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir af Trizivir

Trizivir getur valdið öðrum kvillum meðan á HIV-meðferð stendur.

Einkenni sýkingar og bólgu

Gamlar sýkingar geta komið fram að nýju

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) eru með veikt ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Þegar þessir einstaklingar byrja í meðferð geta gamlar sýkingar í dvala, blossað upp og valdið bólgueinkennum. Líklega stafa þessi einkenni af því að ónæmiskerfi líkamans verður sterkara og fer að berjast gegn þessum sýkingum. Einkenni eru yfirleitt **hiti**, ásamt einhverjum af eftirfarandi atriðum:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ónæmiskerfið styrkist getur það einnig ráðist gegn heilbrigðum líkamsvef (*sjálfsöfnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV-sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarótt (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi og hreyfiþörf)
- máttleysi sem byrjar að koma fram í höndum og fótum og berst upp eftir búknum.

Ef þú færð einhver einkenni um sýkingu á meðan þú tekur Trizivir:

Láttu lækinn tafarlaust vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun

Hjá sumum einstaklingum sem taka Trizivir kemur fram kvilli sem kallast mjólkursýrublóðsýring, ásamt stækkaðri lifur.

Mjólkursýrublóðsýring orsakast af uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum. Þetta er mjög sjaldgæft og ef þetta gerist þá er það yfirleitt eftir nokkurra mánaða meðferð. Þetta getur verið lífshættulegt og valdið bilun í innri líffærum.

Mjólkursýrublóðsýring er líklegri til að koma fram hjá einstaklingum sem eru með lifrarsjúkdóm og þeim sem eiga við offitu að stríða, sérstaklega konum.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- ógleði, uppköst
- magaverkur
- almenn vanlíðan
- lystarleysi, þyngdartap
- djúpur, hraður, þungur andardráttur
- dofi eða slappleiki í útlimum

Meðan á meðferðinni stendur mun lækinn fylgjast með þér með tilliti til einkenna um mjólkursýrublóðsýringu. Ef þú ert með einhver af ofangreindum einkennum eða önnur einkenni sem valda þér áhyggjum:

Leitaðu til læknisins eins fljótt og hægt er.

Þú gætir fundið fyrir beinkvillum

Hjá sumum einstaklingum sem fá samsetta meðferð við HIV kemur fram sjúkdómur sem kallast beindrep. Við þennan sjúkdóm deyr hluti af beinvefnum vegna minnkaðs blóðflæðis til beinsins. Líkurnar á að einstaklingar fái þennan sjúkdóm geta verið meiri:

- ef þeir hafa fengið samsetta meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

Einkenni beindreps eru m.a.:

- stirðleiki í liðum
- verkir og sársauki (sérstaklega í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar með hreyfingu.

Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna:

Láttu lækinn vita.

Önnur einkenni geta komið fram í blóðrannsóknnum

Trizivir getur einnig valdið:

- hækkuðum mjólkursýrugildum í blóði, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Trizivir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Trizivir inniheldur

Virku efnin í hverri Trizivir filmuhúðaðri töflu eru 300 mg abacavír (sem súlfat), 150 mg lamivúdín og 300 mg zídóvúdín.

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat og magnesíumsterat í töflukjarnanum. Töfluhúðin inniheldur hýprómellósa, titantvíoxíð, pólýetýlenglýkól, álindígókarmín, gult járnóxíð.

Lýsing á útliti Trizivir og pakkningastærðir

Trizivir filmuhúðaðar töflur eru merktar með „GX LL1“ á annarri hliðinni. Þær eru blágrænar og ílangar að lögun og fást í þynnupakkningum sem innihalda 60 töflur eða í glösum, með barnaöryggisloki, sem innihalda 60 töflur.

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

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@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV Ltd
Tel.: + 36 80088309

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir abacavír/lamivúdín/zídóvúdín eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um hjarta- og æðasjúkdóma úr birtum gögnum um abacavír, þ.m.t. í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC að endurskoða þurfi varnaðarorð og varúðarreglur við notkun lyfja sem innihalda abacavír til að endurspegla nægilega vel fyrirbyggjandi upplýsingar um hjarta- og æðasjúkdóma og, í samræmi við leiðbeiningar um meðferð sem eru í gildi, að einnig skuli bætt við lyfjaupplýsingarnar ráðleggingum um að draga eigi úr notkun lyfja sem innihalda abacavír hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma. PRAC hefur komist að þeirri niðurstöðu að lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda abacavír/lamivúdín/zídóvúdín skuli uppfærðar í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir ráðleggingar PRAC er CHMP sammála heildarniðurstöðum PRAC og ástæðum ráðlegginganna.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir abacavír/lamivúdín/zídóvúdín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur abacavír/lamivúdín/zídóvúdín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.