

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg abakavir (som sulfat), 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 300 mg/150 mg/300 mg tablett inneholder 2,7 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte (tablett).

De filmdrasjerte tablettene er blågrønne, kapselformede med "GX LL1" inngravert på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Trizivir er indisert for behandling av infeksjoner forårsaket av humant immunsviktvirus (hiv) hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1). Dette kombinasjonspreparatet erstatter de tre virkestoffene (abakavir, lamivudin og zidovudine) brukt hver for seg i samme doser. Det anbefales at behandlingen påbegynnes med at abakavir, lamivudin og zidovudin gis hver for seg de første 6-8 ukene (se pkt. 4.4). Valget av dette kombinasjonspreparatet bør ikke kun baseres på mulig bedret etterlevelse av forskrevet behandling, men hovedsakelig på forventet effekt og risiko knyttet til de tre nukleosidanalogene.

Forbedret behandlingseffekt av Trizivir er hovedsakelig basert på resultater fra studier utført på behandlingsnaive pasienter eller pasienter med moderat erfaring med antiretroviral behandling og med ikke langt fremskredet sykdom. Hos pasienter med høy virusmengde (> 100 000 kopier/ml), krever terapivalg særlig overveelse (se pkt. 5.1).

Den virologiske suppresjonen som oppnås med dette trippel nukleosidregimet kan generelt være lavere enn det som oppnås med andre multibehandlingsregimer, dette inkluderer spesielt boostede proteasehemmere eller ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere. Bruk av Trizivir bør derfor kun vurderes ved spesielle tilfeller (f.eks. ved samtidig tuberkuloseinfeksjon).

Før oppstart av behandling med abakavir, bør screening for bærere av HLA-B*5701 allelet foretas på enhver hiv-smittet pasient uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701 allelet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Anbefalt dosering av Trizivir hos voksne (fra 18 år) er én tablett to ganger daglig.

Trizivir kan tas med eller uten mat.

Dersom avbrytelse av behandling med en av de aktive substansene i Trizivir er indisert, eller dersom dosereduksjon er nødvendig, er separate preparater med abakavir, lamivudin og zidovudin tilgjengelig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Mens det ikke er behov for dosejustering av abakavir, er lamivudin- og zidovudin-nivået høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på grunn av redusert clearance (se pkt. 4.4). Ettersom dosejusteringer kan være nødvendig, anbefales separate preparater av abakavir, lamivudin og zidovudin til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≤ 30 ml/min). Lege henvises til produsentens preparatomtaler for disse preparatene. Trizivir bør ikke gis til pasienter med dialysetrengende nyresvikt (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Abakavir er hovedsakelig metabolisert i leveren. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, er ingen kliniske data tilgjengelig. Trizivir er derfor ikke anbefalt med mindre det vurderes nødvendig. Hvis abakavir brukes til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6), er det nødvendig med grundig monitorering, inkludert monitorering av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre

Det foreligger ingen farmakokinetiske data for pasienter over 65 år. Forsiktighet i denne aldersgruppen anbefales på grunn av aldersrelaterte forandringer som nedsatt nyrefunksjon og endring i hematologiske verdier.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Trizivir hos ungdom og barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Dosejusteringer hos pasienter med hematologiske bivirkninger

Det kan være nødvendig å justere dosen av zidovudin hvis hemoglobinnivået faller til under 9 g/dl eller 5,59 mmol/l, eller hvis antall nøtrophile granulocytter faller til under $1,0 \times 10^9$ /l (se pkt. 4.3 og 4.4). Ettersom dosejustering ikke er mulig med Trizivir, bør separate preparater av abakavir, lamivudin og zidovudin benyttes. Lege henvises til produsentens preparatomtale for disse preparatene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

Pasienter med dialysetrengende nyresvikt.

Grunnet den aktive substansen zidovudin, er Trizivir kontraindisert hos pasienter med unormalt lavt nivå av nøtrophile granulocytter ($< 0,75 \times 10^9$ /l), eller unormalt lavt hemoglobinnivå ($< 7,5$ g/dl eller 4,65 mmol/l) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarslene og forsiktighetsreglene som gjelder for abakavir, lamivudin og zidovudin er inkludert i dette avsnittet. Det er ingen ytterligere forsiktighetsregler eller advarsler knyttet til kombinasjonen Trizivir.

Overfølsomhetsreaksjoner (se også pkt. 4.8)

Abakavir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) kjennetegnet ved feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer.

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høyere hos pasienter som tester positivt for HLA-B*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet denne overfølsomhetsreaksjonen.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.
- Trizivir behandling skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B*5701 status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B*5701 status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir eller et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir (f.eks. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Trizivir seponeres umiddelbart**, selv ved fravær av HLA-B*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Trizivir etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon.
- Etter at behandlingen med Trizivir er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Trizivir eller andre legemidler som inneholder abakavir (f.eks. Kivexa, Ziagen, Triumeq) aldri gjenopptas**.
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon starter opp igjen med abakavir, bør de bes om å kaste sine resterende Trizivir tabletter.

Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen**.

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som **kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt**.

Symptomene som er relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen, forverres ved fortsatt behandling og **kan bli livstruende**. Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt, om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

Laktacidose

Laktacidose, vanligvis assosiert med hepatomegali og hepatisk steatose, har vært rapportert ved bruk av zidovudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatemi) inkluderer milde fordøyelsessymptomer (kvalme, oppkast og magesmerter), uspesifikk utilpasshet, manglende appetitt, vekttap, respirasjonssymptomer (rask og/eller dyp pust) eller nevrologiske symptomer (inkludert motorisk svekkelse).

Laktacidose har høy dødelighet og kan assosieres med pankreatitt, leversvikt eller nyresvikt.

Laktacidose oppstår vanligvis etter noen få eller flere måneders behandling.

Behandling med zidovudin bør avbrytes hvis det oppstår symptomatisk hyperlaktatemi og metabolsk acidose/laktacidose, progressiv hepatomegali, eller rask økning i aminotransferasenivå.

Forsiktighet må utvises ved behandling med zidovudin til pasienter (spesielt overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom og hepatisk steatose (inkludert visse legemidler og alkohol). Pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C og som behandles med alfa-interferon og ribavirin kan være spesielt utsatte.

Pasienter med økt risiko bør følges nøye.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyтроpeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin er blitt assosiert med tap av underhudsfett, som er blitt satt i sammenheng med toksisk effekt på mitokondriene. Forekomsten og alvorlighetsgraden av lipoatrofien er relatert til den kumulative eksponeringen. Dette tapet av fett, som er tydeligst i ansikt, armer, ben og setemuskulatur, er ikke nødvendigvis reversibel ved bytte til et behandlingsregime som ikke inneholder zidovudin. Pasienter skal overvåkes regelmessig for tegn på lipoatrofi under behandlingen med zidovudin og andre legemidler som inneholder zidovudin (Combivir og Trizivir). Ved mistanke om begynnende lipoatrofi, bør det byttes til et annet behandlingsregime.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Hematologiske bivirkninger

Anemi, nøytroopeni og leukopeni (vanligvis sekundært til nøytroopeni) kan forekomme hos pasienter som behandles med zidovudin. Dette forekom oftere ved høye zidovudin-doser (1200-1500 mg/dag) og hos pasienter med lave benmargsreserver før behandling, særlig ved fremskreden hiv-sykdom. Hematologiske parametre bør derfor følges nøye hos pasienter som behandles med Trizivir (se pkt. 4.3). Disse hematologiske effektene forekommer vanligvis først etter 4 til 6 ukers behandling. For pasienter med fremskreden symptomatisk hiv-sykdom, anbefales det vanligvis blodprøver minst annenhver uke de første 3 månedene og minst én gang i måneden deretter.

Hematologiske bivirkninger forekommer sjeldent hos pasienter i tidlig stadium av hiv-sykdom. Beroende på allmenntilstanden kan blodprøver utføres sjeldnere, f. eks. hver måned til hver tredje måned. Dosejustering av zidovudin kan være nødvendig dersom alvorlig anemi eller benmargshemming forekommer under behandling med Trizivir, eller til pasienter som har lite benmargsreserver, for eksempel hemoglobin < 9 g/dl (5,59 mmol/l) eller nøytrofile granulocytter < $1,0 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2). Da dosejustering ikke er mulig med Trizivir, bør abakavir, lamivudin og zidovudin gis separat. Legen henvises til produsentens preparatomtaler for disse preparatene.

Pankreatitt

Pankreatitt har i sjeldne tilfeller vært observert hos pasienter behandlet med abakavir, lamivudin og zidovudin. Det er imidlertid usikkert om dette skyldes behandlingen med legemidlene eller den underliggende hiv-sykdom. Behandling med Trizivir bør avsluttes umiddelbart dersom kliniske funn, symptomer eller laboratorieverdier kan gi mistanke om pankreatitt.

Leversykdom

Om lamivudin brukes samtidig for behandling av hiv og hepatitt B virus (HBV) infeksjon, er ytterligere informasjon relatert til bruken av lamivudin i HBV tilgjengelig i SPC for Zeffix.

Sikkerheten og effekten av Trizivir har ikke blitt etablert hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Trizivir er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Om Trizivir seponeres hos pasienter ko-infisert med hepatitt B virus, anbefales det periodisk monitorering av både leverfunksjonstester og markører for HBV replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt (se SPC for Zeffix).

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller avbrytelse av behandlingen.

Pasienter ko-infisert med hepatitt B eller C virus

Samtidig bruk av ribavirin med zidovudin er ikke anbefalt på grunn av en økt risiko for anemi (se pkt. 4.5).

Barn og ungdom

Fordi det er utilstrekkelige data anbefales ikke bruk av Trizivir til barn eller ungdom. I denne pasientgruppen er det spesielt vanskelig å identifisere overfølsomhetsreaksjoner.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter bør informeres om at Trizivir eller andre antiretrovirale midler ikke kurerer hiv-infeksjonen og de kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner. Pasientene bør derfor være under klinisk oppfølging av lege med erfaring i behandling av hiv-relaterte infeksjoner og komplikasjoner.

Kardiovaskulære hendelser

Selv om de tilgjengelige data fra kliniske og observasjonelle studier med abakavir viser inkonsistente resultater, antyder flere studier på en økt risiko for kardiovaskulære hendelser (spesielt myokardinfarkt) hos pasienter som behandles med abakavir. Når Trizivir forskrives, bør derfor nødvendige forholdsregler tas for å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

I tillegg bør det vurderes alternative behandlingsmuligheter til regimet som inneholder abakavir ved behandling av pasienter med høy kardiovaskulær risiko.

Administrering hos individer med moderat nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med en kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Trizivir kan oppleve en 1,6 - 3,3 ganger høyere lamivudineksponering (AUC) enn pasienter med en kreatinin clearance ≥ 50 ml/min. Det er ingen sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier som sammenligner Trizivir til de individuelle komponentene hos pasienter med en kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottok dosejustert lamivudin. I de originale lamivudin registreringsstudiene i kombinasjon med zidovudin var høyere lamivudineksponering assosiert med høyere forekomst av hematologiske toksisiteter (nøytropeni og anemi), selv om seponering på grunn av nøytropeni eller anemi forekom hos $< 1\%$ av individene. Andre bivirkninger relatert til lamivudin (som gastrointestinale og leversykdommer) kan forekomme.

Pasienter med en vedvarende kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Trizivir bør monitoreres for bivirkninger relatert til lamivudin, særlig hematologiske toksisiteter. Dersom ny eller forverret nøytropeni eller anemi utvikles, er en dosejustering av lamivudin, i henhold til

forskrivningsinformasjon for lamivudin, indisert; noe som ikke kan oppnås med Trizivir. Trizivir bør seponeres og de individuelle komponentene benyttes for å sette opp behandlingsregimet.

Legemiddelinteraksjoner

Foreløpig er det utilstrekkelige data for effekt og sikkerhet av Trizivir gitt sammen med ikke nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI-er) eller proteasehemmere (PI-er) (se pkt. 5.1).

Kivexa skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricitabin.

Samtidig bruk av stavudin med zidovudin bør unngås (se pkt. 4.5).

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Trizivir inneholder abakavir, lamivudin og zidovudin, slik at enhver interaksjon som identifiseres individuelt for disse er relevante for Trizivir. Kliniske studier har vist at det ikke er noen klinisk signifikante interaksjoner mellom abakavir, lamivudin og zidovudin.

Abakavir metaboliseres via UDP-glukuronyltransferase(UGT)-enzymet og alkohol dehydrogenase. Samtidig administrasjon av indukere eller inhibitorer av UGT-enzymet eller legemidler som elimineres via alkohol dehydrogenase kan endre eksponeringen av abakavir. Zidovudin metaboliseres primært av UGT-enzymet, derfor vil samtidig administrasjon av indukere eller inhibitorer av UGT-enzymet kunne endre eksponeringen av zidovudin. Lamivudin utskilles renalt. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urin skjer via organiske kationtransportører (OCT); samtidig administrasjon av lamivudin og OCT-inhibitorer kan øke eksponeringen av lamivudin.

Abakavir, lamivudin og zidovudin metaboliseres ikke i betydelig grad via cytokrom P450-enzymet (slik som CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6), og de inducerer heller ikke dette enzymesystemet. Lamivudin og zidovudin hemmer ikke cytokrom P450-enzymet. Abakavir viser begrenset potensiale for å hemme metabolisme via CYP 3A4 og in vitro har vist å ikke hemme CYP 2C9 eller CYP 2D6-enzymet. In vitro studier har vist at abakavir har potensiale til å hemme cytokrom P450 1A1 (CYP1A1). Det er derfor liten risiko for interaksjoner med antiretrovirale proteasehemmere, ikke-nukleosider og andre legemidler som metaboliseres via de viktigste P450-enzymene.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Listen nedenfor skal ikke anses som komplett, men representativ for de legemiddelgruppene som er studert.

Legemidler etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (Mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
Didanosin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering nødvendig.
Didanosin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Didanosin/Zidovudin	Interaksjon er ikke studert.	
Stavudin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Kombinasjon anbefales ikke.
Stavudin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Stavudin/Zidovudin	In vitro antagonisme av anti-hiv aktivitet mellom stavudin og zidovudin kan resultere i nedsatt effekt av begge legemidlene.	
ANTIINFEKTIVA		
Atovakvon/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Grunnet begrenset data tilgjengelig, så er klinisk signifikans ukjent.
Atovakvon/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Atovakvon/Zidovudin (750 mg to ganger daglig med mat/200 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑33 % Atovakvon AUC ↔	
Klaritromycin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Det bør gå minst 2 timer mellom administrasjon av Trizivir og klaritromycin.
Klaritromycin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Klaritromycin/Zidovudin (500 mg to ganger daglig/100 mg hver 4. time)	Zidovudin AUC ↓12 %	
Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering av Trizivir nødvendig, med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Når samtidig administrasjon av kotrimoksazol er nødvendig, må pasienten monitoreres klinisk. Høye doser av trimetoprim-sulfametoksazol til behandling av Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) og toksoplasmose har ikke blitt undersøkt, og bør unngås.
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg en gang daglig I 5 dager/300 mg enkeltdose)	Lamivudin: AUC ↑40 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔ (inhibering av organisk kationtransportør)	
Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Zidovudin	Interaksjon er ikke studert.	
ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Grunnet begrenset data tilgjengelig, så er klinisk signifikans ukjent. Monitorer for tegn på toksisitet av zidovudin (se pkt. 4.8).
Flukonazol/Lamivudine	Interaksjon er ikke studert.	
Flukonazol/Zidovudin (400 mg en gang daglig/200 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑74 % (UGT-inhibering)	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir på grunn av UGT-induksjon.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.

Legemidler etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (Mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
Rifampicin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Rifampicin/Zidovudin (600 mg en gang daglig/200 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↓48 % (UGT-induksjon)	
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir på grunn av UGT-induksjon.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Fenobarbital/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Fenobarbital/Zidovudin	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av zidovudin på grunn av UGT-induksjon.	
Fenytoin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir på grunn av UGT-induksjon.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering. Monitorer fenytoinkonsentrasjoner.
Fenytoin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Fenytoin/Zidovudin	Fenytoin AUC ↑↓	
Valproinsyre/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Grunnet begrenset data tilgjengelig, så er klinisk signifikans ukjent. Monitorer for tegn på toksisitet av zidovudin (se pkt. 4.8).
Valproinsyre/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Valproinsyre/Zidovudin (250 mg eller 500 mg tre ganger daglig/100 mg tre ganger daglig)	Zidovudin AUC ↑80 % (UGT-inhibering)	
ANTI-HISTAMINER (HISTAMIN H2-RESEPTORANTAGONISTER)		
Ranitidin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering nødvendig.
Ranitidin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert. Klinisk signifikant interaksjon ikke sannsynlig. Ranitidin elimineres kun delvist via renalt organisk kationtransportsystem.	
Ranitidin/Zidovudin	Interaksjon er ikke studert.	
Cimetidin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering nødvendig.
Cimetidin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert. Klinisk signifikant interaksjon ikke sannsynlig. Cimetidin elimineres kun delvist via renalt organisk kationtransportsystem.	
Cimetidin/Zidovudin	Interaction not studied.	

Legemidler etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (Mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
CYTOTOKSIKA		
Kladribin/lamivudin	Interaksjon er ikke studert. <i>In vitro</i> lamivudin hemmer den intracellulære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin.	Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Metadon/Abakavir (40-90 mg en gang daglig i 14 dager/600 mg enkeltdose, deretter 600 mg to ganger daglig i 14 dager)	Abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35 % Methadone: CL/F ↑22 %	Grunnet begrenset data tilgjengelig, så er klinisk signifikans ukjent. Monitorer for tegn på toksisitet av zidovudin (se pkt. 4.8). Dosejustering av metadon er ikke sannsynlig hos flesteparten av pasientene; men det kan være nødvendig å retitrere metadon hos enkelte pasienter.
Metadon/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Metadon/Zidovudin (30-90 mg en gang daglig/200 mg hver 4. time)	Zidovudin AUC ↑43 % Metadon AUC ↔	
RETINOIDS		
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for interaksjon på grunn av samme eliminasjonsvei via alkohol dehydrogenase.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/Lamivudin Ingen interaksjonsstudier	Interaksjon er ikke studert.	
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/Zidovudin	Interaksjon er ikke studert.	
GIKTMIDLER		
Probenecid/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Grunnet begrenset data tilgjengelig, så er klinisk signifikans ukjent. Monitorer for tegn på toksisitet av zidovudin (se pkt. 4.8).
Probenecid/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert..	
Probenecid/Zidovudin (500 mg fire ganger daglig/2 mg/kg tre ganger daglig)	Zidovudine AUC ↑106 % (UGT-inhibering)	
ØVRIGE		
Etanol/Abakavir (0,7 g/kg enkeltdose/600 mg enkeltdose)	Abakavir: AUC ↑41 % Etanol: AUC ↔ (Inhibering av alkohol dehydrogenase)	Ingen dosejustering nødvendig.
Etanol/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Etanol/Zidovudin	Interaksjon er ikke studert.	

Sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudin	300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning Lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Unngå langvarig bruk av Trizivir sammen med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (som for eksempel xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåkning av hiv-1 viral mengde når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.
Riociguat/Abakavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> hemmer abakavir CYP1A1. Samtidig administrering av en enkel dose riociguat (0,5 mg) til hivpasienter som mottar en kombinasjon av abakavir/dolutegravir/lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg en gang daglig) førte til en omtrent tre ganger høyere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med historisk riociguat AUC _(0-∞) rapportert hos friske forsøkspersoner.	Det kan være nødvendig å redusere dosen av riociguat. Se produktinformasjon for riociguat for doseringsanbefalinger.

Forkortelser: ↑ = økning; ↓ = reduksjon; ↔ = ingen signifikant endring; AUC = areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven; C_{max} = maksimalkonsentrasjon observert; CL/F = tilsynelatende oral clearance

Forverring av anemi på grunn av ribavirin har blitt rapportert når zidovudin er en del av behandlingsregimet for hiv, selv om den eksakte mekanismen gjenstår å bli avklart. Samtidig bruk av ribavirin med zidovudin er ikke anbefalt på grunn av økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Det bør vurderes om zidovudin skal erstattes i et antiretroviralt kombinasjonsbehandlingsregime, hvis det allerede er etablert. Dette vil være spesielt viktig hos pasienter som tidligere har fått zidovudin-indusert anemi.

Samtidig behandling, og særlig akutt behandling, med potensielt nefrotoksiske eller benmargshemmende legemidler (f. eks. systemisk pentamidin, dapson, pyrimetamin, kotrimoksazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin og doksorubicin) kan også øke risikoen for bivirkninger av zidovudin (se pkt. 4.8). Nyrefunksjon og hematologiske verdier bør følges nøye dersom samtidig bruk av Trizivir og noen av disse legemidlene er nødvendig, og ved behov bør dosen reduseres for en eller flere av disse legemidlene.

Begrensede data fra kliniske studier indikerer ingen signifikant økning i risiko for bivirkninger av zidovudin med kotrimoksazol (se informasjon ovenfor om interaksjon relatert til lamivudin og kotrimoksazol), pentamidin i aerosol, pyrimetamin og aciklovir i profylaktiske doser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ved oppstart av behandling av hiv-infeksjon med antiretrovirale legemidler hos gravide kvinner, og dermed reduksjon i risikoen for vertikal transmisjon av hiv til det nyfødte barnet, skal, som en generell regel, data fra dyrestudier tas i betraktning i tillegg til klinisk erfaring hos gravide kvinner. Ved slike

tilfeller har bruk av zidovudin hos gravide, med påfølgende behandling av det nyfødte barnet, vist å redusere frekvens av maternal-føtal overføring av hiv. Det er ingen data fra bruk av Trizivir under graviditet. Moderat mengde data fra gravide kvinner som har brukt hvert av virkestoffene abakavir, lamivudin og zidovudin i kombinasjon indikerer ingen toksiske misdannelser (mer enn 300 utfall fra eksponering i første trimester). En stor mengde data fra gravide kvinner som har brukt lamivudin eller zidovudin indikerer ingen toksiske misdannelser (mer enn 3000 tilfeller eksponert i første trimester, hvorav over 2000 tilfeller involverte eksponering for både lamivudin og zidovudin). Moderat mengde data for abakavir (mer enn 600 utfall fra første trimester) indikerer ingen toksiske misdannelser. Risikoen for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på den ovennevnte moderate datamengden.

Virkestoffene i Trizivir kan hemme cellulær DNA-replikasjonen. Zidovudin har vist å være transplacentær karsinogen i en dyrestudie og abakavir har vist å være karsinogen i dyremodeller (se pkt. 5.3). Det er ukjent hvor klinisk relevante disse funnene er.

Hvis pasienter som samtidig er smittet med hepatitt og behandles med legemidler som inneholder lamivudin, slik som Trizivir, blir gravide, skal det tas hensyn til mulighet for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i variabel grad. Det har vært rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Abakavir og dets metabolitter utskilles i melken til diegivende rotter. Abakavir utskilles også i morsmelk hos mennesker.

Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for hiv, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for hiv svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder.

Etter administrering av en enkelt dose med 200 mg zidovudine til hiv-infiserte kvinner var den gjennomsnittlige konsentrasjonen av zidovudin lik i morsmelk og serum.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Dyrestudier viste at verken abakavir, lamivudin, eller zidovudin hadde noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3). Zidovudin er vist å ikke påvirke antall sædceller, sædmorfologi og -motilitet hos menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofil av Trizivir bør tas med i betraktning ved vurdering av evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger har vært rapportert ved hiv-behandling med abakavir, lamivudin og zidovudin alene eller i kombinasjon. Ettersom Trizivir inneholder abakavir, lamivudin og zidovudin, kan bivirkninger assosiert med hvert av disse stoffene forventes.

Ordnet liste over rapporterte bivirkninger for de individuelle virkestoffene

Bivirkningene som er rapportert for abakavir, lamivudin og zidovudin er presentert i Tabell 1. De er listet opp etter kroppssystem, organklassifisering og absolutt frekvens. Forekomsten er definert som svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Hvis noen av disse symptomene oppstår må det reageres for eventuelt å kunne eliminere muligheten for en hypersensitivitetsreaksjon.

Tabell 1: Bivirkninger som er rapportert for de individuelle virkestoffene i Trizivir

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
VIKTIG: For informasjon om overfølsomhet overfor abakavir, se informasjon nedenfor, under Beskrivelse av utvalgte bivirkninger - Overfølsomhet for abakavir .		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Mindre vanlige: Nøytropeni, anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni Svært sjelden: Aplasi av røde blodlegemer	Vanlige: Anemi, nøytropeni og leukopeni Mindre vanlige: Trombocytopeni og pancytopeni med benmargshypoplasi Sjelden: Aplasi av røde blodlegemer Svært sjelden: Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet		
Vanlig: Overfølsomhet		
Stoffskifte –og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlig: Anoreksi Svært sjelden: Laktacidose	Svært sjelden: Laktacidose	Sjeldne: Anoreksi, laktacidose i fravær av hypoksemi
Psykiatriske lidelser		
		Sjeldne: Angst, depresjon
Nevrologiske sykdommer		
Vanlig: Hodepine	Vanlige: Hodepine, søvnløshet Svært sjelden: Perifer nevropati (parestesi)	Svært vanlig: Hodepine Vanlig: Svimmelhet Sjeldne: Søvnløshet, parestesi, søvnighet, konsentrasjonsvansker, krampetrekninger
Hjertesykdommer		

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
		<i>Sjelden:</i> Kardiomyopati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	<i>Vanlige:</i> Hoste, nesesyntomer	<i>Mindre vanlig:</i> Dyspné <i>Sjelden:</i> Hoste
Gastrointestinale sykdommer		
<i>Vanlige:</i> Kvalme, oppkast, diaré <i>Sjelden:</i> Pankreatitt	<i>Vanlige:</i> Kvalme, oppkast, magesmerter, diaré <i>Sjeldne:</i> Økning i serumamylase, pankreatitt	<i>Svært vanlig:</i> Kvalme <i>Vanlige:</i> Oppkast, magesmerter og diaré <i>Mindre vanlig:</i> Flatulens <i>Sjeldne:</i> Pigmentering av slimhinne i munnen, smaksforstyrrelser, dyspepsi, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier		
	<i>Mindre vanlige:</i> Forbigående økning i leverenzymer (ASAT, ALAT) <i>Sjelden:</i> Hepatitt	<i>Vanlige:</i> Forhøyede blodverdier av leverenzymer og bilirubin <i>Sjelden:</i> Leversykdom som alvorlig hepatomegali med steatose
Hud –og underhudssykdommer		
<i>Vanlig:</i> Utslett (uten systemiske symptomer) <i>Svært sjeldne:</i> Mangeformet erytem, Stevens- Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse	<i>Vanlige:</i> Utslett, alopeci	<i>Mindre vanlige:</i> Utslett og pruritus <i>Sjeldne:</i> Pigmentering av negl og hud, urticaria og svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
	<i>Vanlige:</i> Artralgi, muskelsykdom <i>Sjelden:</i> Rhabdomyolyse	<i>Vanlig:</i> Myalgi <i>Mindre vanlig:</i> Myopati
Sykdommer i nyre og urinveier		
		<i>Sjelden:</i> Endret miksjonsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
		<i>Sjelden:</i> Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
<i>Vanlige:</i> Feber, letargi, tretthet	<i>Vanlige:</i> Tretthet, utilpasshet, feber	<i>Vanlig:</i> Utilpasshet <i>Mindre vanlige:</i> Feber, generelle smerter og asteni <i>Sjeldne:</i> Frysninger, brystsmerter og influensaliknende syndrom

Mange av bivirkningene som er oppgitt i tabellen nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet for abakavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert hos minst 10 % av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

<i>Hud</i>	Utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)
<i>Gastrointestinalkanalen</i>	Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte , munnsår
<i>Luftveiene</i>	Dyspné, hoste , sår hals, adult respiratory distress syndrome (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	Feber, letargi, utilpasshet , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/Psykiatrisk</i>	Hodepine , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspyttkjertel</i>	Økte leverfunksjonsverdier , hepatitt, leversvikt
<i>Skjelettmuskulatur</i>	Myalgi , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.

Gjenoppstartet behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på

overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

Hematologiske bivirkninger med zidovudin

Anemi, nøytropeni og leukopeni forekom hyppigere ved høyere doser (1200-1500 mg/dag) og hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom (særlig hos pasienter med lave benmargsreserver før behandlingsstart), og særlig pasienter med CD4-tall under 100/mm³. Dosereduksjon eller avbrytelse av behandlingen kan være nødvendig (se pkt. 4.4). Anemien kan gjøre det nødvendig med blodoverføring.

Insidens av nøytropeni var også høyere hos pasienter med lave nøytrofile granulocytter, hemoglobin- og serum-vitamin B12-nivåer ved behandlingstart med zidovudin.

Laktacidose

Behandling med zidovudin har vært assosiert med tilfeller av laktacidose, i noen tilfeller fatal, vanligvis assosiert med kraftig hepatomegali og hepatisk steatose (se pkt. 4.4).

Lipoatrofi

Behandling med zidovudin er blitt assosiert med tap av underhuds fett, som er tydeligst i ansikt, armer, ben og setemuskulatur. Pasienter som bruker Trizivir bør undersøkes for og spørres om det foreligger tegn på lipoatrofi. Ved tegn på utvikling av lipoatrofi, skal behandlingen med Trizivir seponeres (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av Trizivir. Ingen spesielle symptomer eller tegn har blitt sett etter akutt overdosering med abakavir, zidovudin eller lamivudin bortsett fra de som er oppført som bivirkninger.

Ved overdosering bør pasienten overvåkes med tanke på toksisitet (se pkt. 4.8) og nødvendig støttebehandling gis. Da lamivudin kan dialyseres, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes ved overdose, men denne behandlingen er ikke undersøkt. Hemodialyse og peritoneal dialyse synes å ha

begrenset effekt på eliminasjon av zidovudin, men øker eliminasjonen av glukuronidmetabolitten. Det er ikke kjent om abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe

Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR04

Virkningsmekanisme

Abakavir, lamivudin og zidovudin er alle nukleosid reverstranskriptasehemmere, og potente, selektive hemmere av hiv-1 og hiv-2. Alle de tre legemidlene metaboliseres sekvensielt av intracellulære kinaser til respektive 5'-trifosfat (TP). Lamivudin-TP, karbovir-TP (den aktive trifosfatformen av abakavir) og zidovudin-TP er substrater for og konkurrerende hemmere av hiv-reverstranskriptase (RT). Deres antivirale aktivitet er hovedsakelig inkorporering av den monofosfate formen i den virale DNA-kjeden, som resulterer i kjedeterminering. Trifosfatene av abakavir, lamivudin og zidovudin viser signifikant lavere affinitet for vertcellens DNA-polymeraser.

Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: abakavir, didanosin og nevirapin). Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom zidovudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: didanosin og interferon-alfa). Det var ingen antagonistiske effekt på den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekultur når abakavir ble gitt i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmerene (NRTI-er) didanosin, emtricitabin, stavudin eller tenofovir, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI) nevirapin, eller proteasehemmer (PI) amprenavir.

Resistens *in vitro*

Hiv-1 resistens mot lamivudin involverer utviklingen av en M184I eller, mer vanlig, M184V aminosyreforandring nær det aktive området av den virale RT.

Abakavir-resistente isolater av hiv-1 har blitt selektert *in vitro*, og er forbundet med spesifikke genotypiske forandringer i RT-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115F). Viral resistens mot abakavir utvikles relativt langsomt *in vitro*, og krever flere mutasjoner for en klinisk relevant stigning i EC₅₀ i forhold til villtype-virus.

Resistens *in vivo* (pasienter som tidligere ikke har fått behandling)

M184V eller M184I variantene oppstår hos hiv-1 infiserte pasienter som har fått antiretroviral behandling som inneholdt lamivudin. De fleste pasientene som fikk virologisk svikt med et regime som inneholdt abakavir i en pivotal klinisk studie med Combivir (fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin) viste enten ingen nukleosid reverstranskriptasehemmer-relaterte endringer fra baseline (15 %), eller kun M184V eller M184I seleksjon (78 %). Den samlede seleksjonsfrekvensen for M184V eller M184I var høy (85 %), og seleksjon av L74V, K65R og Y115F ble ikke observert (se tabell). Tymidinanaloge mutasjoner (TAM-er) som er selektert av zidovudin (ZDV) ble også funnet (8 %).

Behandling	Abakavir + Combivir
Antall personer	282
Antall virologisk svikt	43
Antall genotyper i behandling	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAM-er ¹	3 (8 %)

1. Antall personer med ≥ 1 tymidinanalog mutasjon (TAM).

TAM-er kan bli selektert når tymidinanaloger er forbundet med abakavir. I en meta-analyse av 6 kliniske studier ble ikke TAM-er selektert ved regimer som inneholdt abakavir uten zidovudin (0/127), men ble selektert ved regimer som inneholdt abakavir og tymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %). I tillegg ble seleksjonen av L74V og K65R redusert ved samtidig bruk med zidovudin (K65R: uten zidovudin: 13/127, 10 %; med zidovudin: 1/86, 1 %; L74V: uten zidovudin: 51/127, 40 %; med zidovudin: 2/86, 2 %).

Resistens *in vivo* (pasienter som tidligere har fått behandling)

M184V eller M184I variantene oppstår hos hiv-1 infiserte pasienter som har fått antiretroviral behandling som inneholdt lamivudin, og gir høy grad av resistens mot lamivudin. *In vitro* data antyder at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt viral fitness). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke etablert. De kliniske dataene som er tilgjengelige er riktignok svært begrensede, og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for tilsynekomst av M184V mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive NRTI-er er tilgjengelige. Tilstedeværelsen av TAM-er medfører på liknende måte zidovudinresistens.

Klinisk signifikant reduksjon i abakavirfølsomhet har blitt vist i kliniske isolater fra pasienter med ukontrollert virusreplikasjon, som tidligere har blitt behandlet med og som er resistente overfor andre nukleosidhemmere. I en meta-analyse av 5 kliniske studier med 166 personer der abakavir ble lagt til for å intensivere behandlingen, hadde 123 (74 %) M184V/I, 50 (30 %) hadde T215Y/F, 45 (27 %) hadde M41L, 30 (18 %) hadde K70R og 25 (15 %) hadde D67N. K65R var fraværende, og L74V og Y115F var mindre vanlig (≤ 3 %). Logistisk regresjonsmodellering av den forutsigende verdien for genotype (justert for baseline plasma hiv-1RNA [vRNA], CD4+ celletall, antall og varighet av tidligere antiretrovirale behandlinger) viste at forekomsten av 3 eller flere mutasjoner assosiert med resistens overfor NRTI var forbundet med redusert respons ved uke 4 ($p=0,015$), eller 4 eller flere mutasjoner ved median uke 24 ($p\leq 0,012$). I tillegg gir innsettingen av kompleks ved posisjon 69 eller mutasjonen Q151M, oftest funnet i kombinasjon med A62V, V75I, F77L og F116Y, høy grad av abakavirresistens.

Baseline revers transkriptase mutasjon	Uke 4 (n = 166)		
	n	Median endring vRNA (log ₁₀ c/ml)	Prosent med < 400 kopier/ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
Enhver NRTI mutasjon	82	-0,72	65 %
2 vilkårlige NRTI-assosierte mutasjoner	22	-0,82	32 %
3 vilkårlige NRTI-assosierte mutasjoner	19	-0,30	5 %
4 eller flere NRTI- assosierte mutasjoner	28	-0,07	11 %

Fenotypisk resistens og kryssresistens

Fenotypisk resistens mot abakavir krever M184V med minst en annen abakavir-selektert mutasjon, eller M184V med flere TAM-er. Fenotypisk kryssresistens mot andre NRTI-er med M184V eller M184I mutasjon alene er begrenset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir beholder sine antiretrovirale aktiviteter mot slike hiv-1 varianter. Tilstedeværelse av M184V med K65R fører til kryssresistens mellom abakavir, tenofovir, didanosin og lamivudin, og M184V med L74V fører til kryssresistens mellom abakavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelse av M184V med Y115F fører til kryssresistens mellom abakavir og lamivudin. Nåværende anbefalte resistens-algoritmer kan brukes som veiledning for hensiktsmessig bruk av abakavir.

Det er sannsynligvis ingen kryssresistens mellom abakavir, lamivudin eller zidovudin og andre antiretrovirale legemiddelgrupper som for eksempel PI-er eller NNRTI-er.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en randomisert, dobbel blind, placebokontrollert klinisk studie hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale legemidler, ble kombinasjon med abakavir, lamivudin og zidovudin sammenliknet med kombinasjon med indinavir, lamivudin og zidovudin. På grunn av høy andel av ikke fullført studie (42 % av randomiserte pasienter avbrøt behandlingen før uke 48), kunne det ikke trekkes sikre konklusjoner mht ekvivalens av behandling i uke 48. Selv om tilsvarende antiviral effekt ble sett mellom abakavir- og indinavirkombinasjoner for pasienter med ikke-detekterbart virusnivå ($\leq$ 400 kopier/ml; intention to treat analyse (ITT), 47 % versus 49 %; as treated analyse(AT), 86 % versus 94 % for respektive abakavir- og indinavirkombinasjoner), var resultatene bedre for indinavirkombinasjonen, spesielt for gruppen pasienter med høyt virusnivå ($>$ 100 000 kopier/ml for behandling; ITT, 46 % versus 55 %; AT, 84 % versus 93 % for respektive abakavir og indinavir).

ACTG5095 var en randomisert (1:1:1), dobbeltblind, placebo-kontrollert studie som ble gjennomført på 1147 voksne som var infisert med hiv-1, og som tidligere ikke hadde fått antiretroviral behandling. Studien sammenliknet 3 regimer: Zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) kontra ZDV/3TC/EFV kontra ZDV/3TC/ABC. Etter en median oppfølging etter 32 uker ble det vist at trippelbehandlingen med de 3 nukleosidene ZDV/3TC/ABC var virologisk ”inferior” med de 2 andre armene uavhengig av virusmengdens basislinje ($<$ eller $>$ 100 000 kopier/ml). 26 % av pasientene i ZDV/3TC/ABC armen, 16 % i ZDV/3TC/EFV armen og 13 % i armen med de 4 legemidlene ble kategorisert for å ha virologisk svikt (hiv RNA $>$ 200 kopier/ml). Ved uke 48 var andelen av pasienter med hiv RNA $<$ 50 kopier/ml henholdsvis 63 %, 80 % og 86 % for armene ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV og ZDV/3TC/ABC/EFV. ”The Study Data Safety Monitoring Board” stanset ZDV/3TC/ABC armen på dette tidspunktet på grunn av høyere andel av pasienter med virologisk svikt. De gjenværende armene fortsatte blindt videre. Etter en median oppfølging etter 144 uker ble 25 % av pasientene i ZDV/3TC/ABC/EFV armen og 26 % i ZDV/3TC/EFV armen kategorisert for å ha virologisk svikt. Det var ingen signifikant forskjell i tiden til første virologiske

svikt ($p=0,73$, log-rank test) mellom de 2 armene. Effekten ble ikke signifikant forbedret ved tillegg av ABC til ZDV/3TC/EFV i denne studien.

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

Hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale legemidler, som ble behandlet med kombinasjonen abakavir, lamivudin, zidovudin og efavirenz i en liten, pågående, åpen, pilotstudie, var andel pasienter med ikke-detekterbart virusnivå (< 400 kopier/ml) omtrent 90 %, hvorav ca. 80 % hadde < 50 kopier/ml etter 24-ukers behandling.

For øyeblikket er det ingen data for bruk av Trizivir hos pasienter som tidligere er kraftig forbehandlet, pasienter som har terapissvikt ved andre behandlinger eller pasienter med fremskreden sykdom (antall CD4 celler < 50 celler/mm³).

Hos pasienter som har gjennomgått kraftig forbehandling, vil grad av effekt av denne nukleosidkombinasjonen avhenge av type og varighet av tidligere behandling, som kan ha selektert for hiv-1-varianter med kryssresistens overfor abakavir, lamivudin eller zidovudin.

Foreløpig er det utilstrekkelige data for effekt og sikkerhet av Trizivir gitt sammen med NNRTI-er eller PI-er.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Abakavir, lamivudin og zidovudin absorberes raskt og godt fra gastrointestinaltraktus etter peroral administrering. Absolutt biotilgjengelighet av peroralt abakavir, lamivudin og zidovudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 %, 80 – 85 % og 60 – 70 %.

En farmakokinetikk-studie med hiv-1 infiserte pasienter viste like farmakokinetikkparametre av abakavir, lamivudin og zidovudin ved "steady state", enten Trizivir ble gitt alene eller kombinasjonstabletten lamivudin/zidovudin og abakavir ble gitt i kombinasjon, og dette er også i samsvar med hva som er observert i bioekvivalensstudien med Trizivir hos friske frivillige.

En bioekvivalensstudie har sammenlignet Trizivir med abakavir 300 mg, lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg gitt samtidig. Innvirkning av samtidig matinntak på grad og hastighet av absorpsjon ble også studert. Trizivir er vist å være bioekvivalent med abakavir 300, lamivudin 150 mg og zidovudin 300 mg gitt som separate tabletter mhp. $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} . Mat reduserte absorpsjonshastigheten av Trizivir (svak reduksjon i C_{max} (gjennomsnittlig 18-32 %) og økning i t_{max} (ca. 1 time), men ikke totalabsorpsjon ($AUC_{0-\infty}$). Endringene er ikke betraktet som klinisk relevante, og ingen matrestriksjoner er nødvendig ved administrering av Trizivir.

Ved terapeutisk dose (én Trizivir tablett to ganger daglig) hos pasienter, er gjennomsnittlig (CV) steady-state C_{maks} av abakavir, lamivudin og zidovudin i plasma henholdsvis 3,49 mikrogram/ml (45 %), 1,33 mikrogram/ml (33 %) og 1,56 mikrogram/ml (83 %). Tilsvarende verdier for C_{min} kunne ikke etableres for abakavir og er 0,14 mikrogram/ml (70 %) for lamivudin og 0,01 mikrogram/ml (64 %) for zidovudin. Gjennomsnittlig (CV) AUC for abakavir, lamivudin og zidovudin over et doseringsintervall på 12 timer er henholdsvis 6,39 mikrogram.t/ml (31 %), 5,73 mikrogram.t/ml (31 %) og 1,50 mikrogram.t/ml (47 %).

En liten økning i $C_{\max}$ (28 %) ble observert når zidovudin ble gitt sammen med lamivudin, men den totale eksponering (AUC) var ikke signifikant endret. Zidovudin har ingen innvirkning på farmakokinetikken til lamivudin. Innvirkning av abakavir er sett på zidovudin ($C_{\max}$ redusert med 20 %) og på lamivudin ($C_{\max}$ redusert med 35 %).

Distribusjon

Intravenøse studier har vist at gjennomsnittlig distribusjonsvolum er 0,8 l/kg for abakavir, 1,3 l/kg for lamivudin og 1,6 l/kg for zidovudin. Innenfor det terapeutiske doseområdet har lamivudin lineær kinetikk og kun begrenset binding til plasmaproteiner (< 36 % binding til serumalbumin *in vitro*). For zidovudin er plasmaproteinbindingen 34–38 %. Plasmaproteinbindingsstudier *in vitro* indikerer at abakavir kun bindes til humane plasmaproteiner i liten til moderat grad (ca. 49 %) ved terapeutiske konsentrasjoner. Dette indikerer at sannsynligheten for interaksjoner med andre legemidler ved displacement av plasmaproteinbinding er lav.

Interaksjoner som involverer fortregning på bindingssetet er ikke forventet for Trizivir.

Data viser at abakavir, lamivudin og zidovudin går over i sentralnervesystemet (CNS) og når cerebrospinalvæsken (CSF). Gjennomsnittlig ratio for CSF/serumnivå av lamivudin og zidovudin 2-4 timer etter peroral administrering var ca. 0,12 for lamivudin og ca. 0,5 for zidovudin. Den sanne grad av CNS penetrasjon for lamivudin, og betydningen av denne med tanke på klinisk effekt, er ikke kjent.

Studier med abakavir viste et fordelingsforhold mellom CSF og plasma AUC på 30-44 %. De observerte verdier for maksimale plasmakonsentrasjoner er 9 ganger større enn IC_{50} for abakavir, med 0,08 mikrogram/ml eller 0,26 mikromol etter inntak av 600 mg 2 ganger daglig.

Biotransformasjon

Lamivudin utskilles i mindre grad via metabolisme. Det utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. Det er liten sannsynlighet for metaboliske interaksjoner med lamivudin på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5 – 10 %) og lav proteinbindingsgrad.

Zidovudin-5'-glukuronid er hovedmetabolitten for zidovudin i både plasma og urin. Ca 50 – 80 % av gitt dose elimineres i form av denne metabolitten via nyrene. 3'-amino-3'-deoksytymidin (AMT) har vært identifisert som en metabolitt av zidovudin etter intravenøs administrering.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever, og ca. 2 % av inntatt dose utskilles uomdannet via nyrene. De primære metabolismeveier hos menneske er via alkohol dehydrogenase og glukuronidering med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet, som utgjør ca. 66 % av dosen utskilt i urin.

Eliminasjon

Den observerte eliminasjonshalveringstiden for lamivudin er 18-19 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, hovedsakelig renal utskillelse (> 70 %) via kationtransportsystemet. Studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminasjonen av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Dosereduksjon anbefales til pasienter med kreatinin clearance ≤ 30 ml/min (se pkt. 4.2).

I studier med intravenøst zidovudin var gjennomsnittlig terminal halveringstid i plasma 1,1 time og gjennomsnittlig systemisk clearance 1,6 l/t/kg. Renal clearance for zidovudin er estimert til 0,34 l/t/kg, hvilket indikerer glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon i nyrene. Zidovudinkonsentrasjoner er økt hos pasienter med alvorlig nyresvikt.

Den gjennomsnittlige halveringstid for abakavir er ca. 1,5 time. Det er ingen betydelig akkumulering etter gjentatte perorale doser av abakavir 300 mg 2 ganger daglig. Eliminasjon av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter primært i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir utgjør ca. 83 % av administrert dose i urinen og resten elimineres i fæces.

Spesielle pasient populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikk data finnes separat for hvert enkelt virkestoff abakavir, lamivudin og zidovudin. Begrensede data for pasienter med cirrhose tyder på at akkumulering av zidovudin kan forekomme hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. redusert glukuronidering. Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at farmakokinetikken til lamivudin ikke påvirkes i betydelig grad av nedsatt leverfunksjon.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever. Abakavirs farmakokinetikk har blitt studert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6), som fikk en enkeltdose på 600 mg, median (range) AUC verdi var 24,1 (10,4 til 54,8) ug.time/ml. Resultatene viste at det var en gjennomsnittlig (90 % KI) økning på 1,89 ganger [1,32 ; 2,70] i AUC for abakavir, og en økning på 1,58 ganger [1,22 ; 2,04] i abakavirs halveringstid. Det er ikke mulig å gi endelig anbefaling for dosereduksjon til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, på grunn av vesentlige forskjeller i abakavirs eksponering hos disse pasientene. Basert på data for abakavir så anbefales ikke Trizivir til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Den observerte eliminasjonshalveringstiden for lamivudin er 5-7 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/time/kg, med dominerende nyreclearance (> 70 %) via organisk kationisk transportsystem. Studier med pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminasjonen av lamivudin påvirkes av nedsatt nyrefunksjon.

Studier med zidovudin gitt intravenøst viser en gjennomsnittlig terminal halveringstid i plasma på 1,1 timer, og gjennomsnittlig systemisk clearance var 1,6 l/time/kg. Nyreclearance av zidovudin er estimert til 0,34 l/time/kg, noe som indikerer glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon via nyrene. Konsentrasjonen av zidovudin øker ved uttalt nyresvikt.

Abakavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abakavir utskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med dialysetrengende nyresvikt tilsvarer den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ettersom dosejustering kan være nødvendig for lamivudin og zidovudin, anbefales det at zidovudin, lamivudin og abakavir administreres separat til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≤ 30 ml/min). Trizivir er kontraindisert hos pasienter med dialysetrengende nyresvikt (se pkt. 4.3).

Eldre

Det foreligger ingen farmakokinetiske data for pasienter over 65 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ikke data for behandling med kombinasjonen abakavir, lamivudin og zidovudin hos dyr. Klinisk relevante toksikologiske effekter av disse tre produktene er anemi, nøytropeni og leukopeni.

Mutagenisitet og karsinogenitet

Verken abakavir, lamivudin eller zidovudin var mutagene i bakterietester, men i likhet med andre nukleosidanaloger hemmer de cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester på pattedyr, som for eksempel muselymfom-testen.

Lamivudin har ikke vist gentoksisitet *in vivo* ved doser som ga plasmakonsentrasjoner som var opptil 40-50 ganger høyere enn kliniske plasmanivåer. Zidovudin viste klastogene effekter i en mikronukleustest hos mus og rotter etter gjentatte perorale doser. Perifere blodlymfocytter fra aids-pasienter viste et høyere antall kromosombrudd hos de som hadde fått zidovudin.

En pilotstudie har vist at zidovudin inkorporeres i leukocyttens DNA hos voksne, inkludert gravide kvinner, som tar zidovudin som behandling mot hiv-1-infeksjon, eller for å forebygge overføring av virus fra mor til barn. Zidovudin ble også inkorporert i leukocyttens DNA i blod fra navlestreng hos spebarn fra zidovudin-behandlede mødre. En transplacental gentoksisitetsstudie gjennomført på aper sammenliknet zidovudin alene med kombinasjonen av zidovudin og lamivudin ved human-ekvivalente eksponeringer. Studien viste at fostre eksponert *in utero* for kombinasjonen opprettholdt et høyere nivå av nukleosid analogt-DNA inkorporert i multiple føtale organer, og beviste at telomerer forkortes mer enn hos dem eksponert for zidovudin alene. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Abakavir viser svakt potensiale til å forårsake kromosomal skade både *in vitro* og *in vivo* ved høye test konsentrasjoner. Potensiell risiko for mennesker må derfor veies opp mot forventede fordeler med behandlingen.

Karsinogen potensiale av kombinasjonen abakavir, lamivudin og zidovudin er ikke undersøkt. I langtids- karsinogenisitetsstudier utført på rotter og mus ble det ikke påvist noe karsinogen potensiale av lamivudin. I perorale karsinogenisitetsstudier med zidovudin hos mus og rotter, ble det observert senforekomster av vaginale epiteltumorer. En senere studie av intravaginal karsinogenisitet bekrefter hypotesen om at langvarig lokal eksponering av gnageres vaginal-epitel ved høye konsentrasjoner av umetabolisert zidovudin i urin ga vaginale tumorer. Det var ingen andre zidovudinrelaterte tumorer i noen av kjønnene hos artene som ble undersøkt.

I tillegg er to studier på transplacentale karsinogenisitet utført på mus. I en av studiene, utført av US National Cancer Institute, ble maksimal tolererte doser zidovudin gitt til drektige mus fra dag 12 til 18 i drektighetsperioden. Hos avkommet som var eksponert for den høyeste dosen (420 mg/kg kroppsvekt) var det en økning i forekomst av tumorer i lunger, lever og hunnens reproduksjonskanal etter ett år.

I en annen studie ble zidovudin gitt til mus i doser opp til 40 mg/kg i 24 måneder, eksponering begynte prenatalt på dag 10 i drektighetsperioden. Behandlingsrelaterte funn var begrenset til senforekomster av vaginale epiteltumorer, som ble sett med samme insidens og til samme tid som i standard peroral karsinogenisitetsstudie. Den andre studien ga dermed ingen holdepunkter for at zidovudin er en transplacental karsinogen.

Det konkluderes med at økt insidens av tumorer i den første transplacentale karsinogenisitetsstudien representerer en hypotetisk risiko som bør sees i sammenheng med bevist terapeutisk fordel. Karsinogenitets studier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i insidensen av maligne og ikke-maligne tumorer. Maligne tumorer oppsto i forhudskjertelen hos hankjønn og klitoriskjertelen hos hunkjønn i begge raser, og i skjoldbruskkjertel hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppsto ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg per dag hos mus og 600 mg/kg per dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppsto ved doser på 110 mg/kg. Den systemiske påvirkningen som ikke ga effekt på mus og rotter var ekvivalent med 3 og 7 ganger den systemiske påvirkningen ved human behandling.

Mens klinisk relevans av disse funnene er ukjent, tyder disse data på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den potensielle kliniske nytten.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksikologiske studier med abakavir ble det vist økt levervekt hos rotter og aper. Den kliniske relevansen ved dette er ukjent. Kliniske studier gir ingen bevis for at abakavir er hepatotoksisk.

Autoinduksjon av abakavirs metabolisme eller induksjon av metabolisme av andre produkter som metaboliseres i lever, er ikke blitt observert hos menneske.

Det ble observert mild myokardial degenerasjon i hjertet hos mus og rotter, etter administrasjon av abakavir over to år. Den systemiske påvirkningen tilsvarer 7 til 24 ganger forventet systemisk påvirkning hos mennesker. Den kliniske betydningen av disse funn er ikke fastslått.

Reproduksjonstoksikologi

Lamivudin viste ikke teratogenisitet i dyrestudier, men det var indikasjoner på økt tidlig fosterdød ved administrering til drektige kaniner ved relativt lave doser sammenlignet med det som oppnåes hos mennesker. En tilsvarende effekt ble ikke sett hos rotter selv ved svært høye doser.

Det er sett lignende effekter for zidovudin hos begge artene, men kun ved svært høye doser. Zidovudin gitt under organogenesen i doser som er toksiske for moryret, ga økt forekomst av malformasjoner hos rotter, men føtale abnormaliteter ble ikke sett ved lavere doser.

Abakavir viste toksisitet i utviklingen av embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene inkluderte redusert fostervekt, føtalt ødem og en økt forekomst av skjelettendringer/malformasjoner, tidlig intrauterin død og dødfødsel. Det er ikke mulig å trekke konklusjoner med tanke på teratogenetens potensiale av abakavir på grunn av denne embryoføtale toksisitet.

En fertilitetsstudie med rotter har vist at abakavir ikke påvirker fertiliteten hos hunn- og hanndyr. Tilsvarende har heller ikke lamivudin eller zidovudin noen effekt på fertilitet. Zidovudin er ikke vist å påvirke antall sædceller, sædmorfologi og motilitet hos menneske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

mikrokrystallinsk cellulose,
natriumstivelseglykolat (type A),
magnesiumstearat.

Tablettdrasjering:

Opadry Green 03B11434 inneholdende: hypromellose, titandioksid, polyetylen glykol, indigokarmin aluminiumslakk, gult jernoksid.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Trizivir tabletter finnes tilgjengelig som gjennomsiktige hvite PCTFE/PVC-aluminium blisterpakninger eller barnesikrede PVC/ PCTFE /PVC/PVC-aluminium/papir blisterpakninger med 60 tabletter, eller barnesikret HDPE bokser med 60 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/156/002 – gjennomsiktige hvite PCTFE/PVC-aluminium blisterpakning (60 tabletter)
EU/1/00/156/003 – Tablettboks (60 tabletter)
EU/1/00/156/004 - barnesikrede PVC/PCTFE/PVC-aluminium/papir blisterpakning (60 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 28. desember 2000

Dato for siste fornyelse: 29. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**BLISTER KARTONG x 60 FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder:
abakavir 300 mg (som sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din OMGÅENDE dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

”Trekk her” (med pasientkort festet)

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/156/002 gjennomsktite PCTFE/PVC-aluminium
EU/1/00/156/004 barnesikrede PVC/PCTFE/PVC-aluminium/papir

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trizivir

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER x 60 FILMDRASJERTE TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletter
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ViiV Healthcare BV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. ANDRE

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
KARTONG TABLETTBOKS X 60 FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder:
abakavir 300 mg (som sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din OMGÅENDE dersom du får symptomer på
overfølsomhetsreaksjoner.

”Trekk her” (med pasientkort festet)

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/156/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

trizivir

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TABLETTBOKS x 60 FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder:
abakavir 300 mg (som sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/156/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

TRIZIVIR TABLETTER PASIENTKORT (blister og tabletboks)

SIDE 1

VIKTIG - PASIENTKORT
TRIZIVIR (abakavirsulfat / lamivudin / zidovudin) Tabletter
Ha alltid dette kortet med deg

Siden Trizivir inneholder abakavir, kan noen pasienter som tar Trizivir utvikle en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon) som **kan være livstruende** dersom behandling med Trizivir fortsetter. **KONTAKT LEGEN DIN UMIDDELBART** for råd om du bør slutte å ta Trizivir hvis:

- 1) du får hudutslett ELLER
- 2) du får ett eller flere symptomer fra minst TO av følgende grupper:
 - feber
 - kortpustethet, sår hals eller hoste
 - kvalme eller oppkast eller diaré eller magesmerter
 - uttalt tretthet eller smerter eller generell sykdomsfølelse

Hvis du har stoppet med Trizivir på grunn av en slik reaksjon **MÅ DU ALDRI** ta Trizivir, eller annen medisin som inneholder abakavir (**Kivexa, Ziagen eller Triumeq**) igjen, da du **i løpet av timer** kan risikere et livstruende fall i blodtrykk eller død.

(se baksiden av kortet)

SIDE 2

Du bør umiddelbart ta kontakt med legen din dersom du tror du har en overfølsomhetsreaksjon for Trizivir. Skriv ned detaljer om legen din nedenfor:

Lege:.....

Tlf:.....

Dersom legen din ikke er tilgjengelig må du straks oppsøke annen medisinsk hjelp (for eksempel legevakt, akuttmottak på nærmeste sykehus).

For generell etterspørsel av informasjon om Trizivir, ta kontakt med GlaxoSmithKline AS på tlf.nr.: 22 70 20 00

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte abakavir/lamivudin/zidovudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek dersom du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som likner dine.
- **Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.**

VIKTIG – Overfølsomhetsreaksjoner

Trizivir inneholder abakavir (som også er virkestoffet i legemidler som Kivexa, Triumeq og Ziagen). Noen pasienter som tar Trizivir kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon) som kan være livstruende hvis de fortsetter å ta legemidler som inneholder abakavir.

Det er viktig at du leser all informasjonen under ”Overfølsomhetsreaksjoner” i avsnitt 4.

Trizivir-pakningen inneholder et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner i forbindelse med abakavir. **Ta kortet ut av pakningen og ta det med deg til alle tider.**

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Trizivir er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Trizivir
3. Hvordan du bruker Trizivir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trizivir
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Trizivir er og hva det brukes mot

Trizivir brukes til behandling av hiv (humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne.

Trizivir inneholder tre virkestoffer som brukes til behandling av hiv-infeksjon: abakavir, lamivudin og zidovudin. Alle disse tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTI-er)*.

Trizivir hjelper med å kontrollere sykdommen din. Trizivir kan ikke kurere hiv-infeksjon, men det reduserer mengden virus i kroppen og holder det på et lavt nivå. Dette hjelper kroppen din til å øke antallet CD4-celler i blodet. CD4-celler er en type hvit blodcelle som spiller en viktig rolle for å hjelpe kroppen med å bekjempe infeksjoner.

Ikke alle reagerer likt på behandling med Trizivir. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Trizivir

Bruk ikke Trizivir

- hvis du er **allergisk (overfølsom)** overfor abakavir (eller andre legemidler som inneholder abakavir – **Kivexa, Triumeq eller Ziagen**), lamivudin eller zidovudin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (*listet opp i avsnitt 6*)

Les all informasjon om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.

- dersom du har **alvorlig nyreproblemer**
- dersom du har **veldig lavt antall røde blodceller** (*anemi*) eller **veldig lavt antall hvite blodceller** (*nøytropeni*)

Ta kontakt med legen din hvis du tror at noe av dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Trizivir

Noen personer som bruker Trizivir er mer utsatt for å få alvorlige bivirkninger. Du må være klar over tilleggssikoen:

- hvis du har moderat eller alvorlig leversykdom
- hvis du noen gang har hatt **leversykdom**, inkludert hepatitt B eller C (ikke stopp behandlingen med Trizivir uten legens anbefaling hvis du har hepatitt B, da din hepatitt kan komme tilbake)
- hvis du er veldig **overvektig** (spesielt hvis du er en kvinne)

Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder deg før du bruker Trizivir. Du kan trenge ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar medisinen. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir

Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genet kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon). **Les all informasjon om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.**

Risiko for kardiovaskulære hendelser

Det kan ikke utelukkes at abakavir kan gi en liten økning i risiko for kardiovaskulære hendelser.

Fortell legen din dersom du har kardiovaskulære problemer, om du røyker, eller har andre sykdommer som kan øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Du må ikke slutte å ta Trizivir uten legens anbefaling.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar Trizivir utvikler andre tilstander som kan bli alvorlige. Du trenger å vite om hvilke viktige tegn og symptomer du skal være oppmerksom på mens du tar Trizivir.

Les informasjonen "Andre mulige bivirkninger av Trizivir" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Andre legemidler og Trizivir

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Husk å fortelle det til legen din eller et apotek dersom du begynner å ta et nytt legemiddel mens du tar Trizivir.

Disse legemidlene bør ikke brukes sammen med Trizivir:

- stavudin eller emtricitabin, for behandling av **hiv-infeksjon**
- andre legemidler inneholdende lamivudin, brukt i behandling av **hiv-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**
- ribavirin eller injeksjoner med ganciklovir for behandling av **virusinfeksjoner**
- høye doser av **kotrimoksazol**, et antibiotikum
- kladribin, til behandling av **hårcelleleukemi**

Snakk med legen din dersom du behandles med noen av disse.

Noen legemidler øker sannsynligheten for at du får bivirkninger eller gjør bivirkningene verre

Disse inkluderer:

- natriumvalproat, for behandling av **epilepsi**
- interferon, for behandling av **virusinfeksjoner**
- pyrimetamin, for behandling av **malaria** og andre parasittinfeksjoner

- dapson, for å forhindre **lungebetennelse** og behandle hudinfeksjoner
 - flukonazol eller flucytosin, for behandling av **soppinfeksjoner** slik som **candida**
 - pentamidin eller atovakvon, for behandling av parasittinfeksjoner slik som *Pneumocystis jirovecii* pneumonier (ofte referert til som PCP).
 - amfotericin eller ko-trimoksazol, for behandling av **sopp- og bakterielle infeksjoner**
 - probenecid, for behandling av **gikt** og liknende tilstander, og gitt sammen med noen typer antibiotika for å forbedre effekten
 - **metadon**, brukt som **heroinsubstitutt**
 - vinkristin, vinblastin eller doksorubicin, for behandling av **kreft**.
- Snakk med legen din** hvis du bruker noen av disse

Noen legemidler interagerer med Trizivir

Disse inkluderer:

- **klaritromycin**, et antibiotikum
Hvis du bruker klaritromycin, ta klaritromycin-dosen minst 2 timer før eller etter at du tar Trizivir.
- **fenytoin**, for behandling av **epilepsi**
Kontakt lege hvis du bruker fenytoin. Det kan være nødvendig at legen følger deg opp mens du tar Trizivir
- legemidler (vanligvis væsker) som inneholder **sorbitol og andre sukkerholdige alkoholer** (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det brukes regelmessig.
Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker noen av disse.
- **riociguat**, til behandling av **høyt blodtrykk i blodårene** (lungearteriene), som frakter blod fra hjertet til lungene.
Legen din kan trenge å redusere din riociguat dose, da abakavir kan øke nivået av riociguat i blodet.

Metadon og Trizivir

Abakavir øker hastigheten for utskilling av metadon fra kroppen. Hvis du tar metadon kommer du til å kontrolleres for abstinenssymptomer. Det kan være nødvendig å endre metadondosen.

Graviditet

Rådfør deg med legen din om risikoer og fordeler med å ta Trizivir under svangerskapet for deg og barnet ditt hvis du er gravid, hvis du blir gravid eller hvis du planlegger å bli gravid.

Trizivir og liknende legemidler kan forårsake bivirkninger hos fosteret.

Hvis du har tatt Trizivir i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTI-er i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

Amming

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke amme**, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Trizivir kan også skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Trizivir kan gjøre deg svimmel og ha andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner med mindre du føler deg bra.

Viktig informasjon om noen av de andre innholdsstoffene i Trizivir tabletter.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Trizivir

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ha kontakt med legen din og ikke stopp å ta Trizivir uten at legen din har fortalt deg det.

Hvor mye du skal ta

Vanlig dosering av Trizivir til voksne er en tablett to ganger daglig.

Ta tablettene til regelmessige tider. Tablettene bør tas med omtrent 12 timers mellomrom.

Svelg tablettene hele med litt vann. Trizivir kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Trizivir

Hvis du utilsiktet har tatt for mye av Trizivir bør du kontakte lege, apotek eller nærmeste akuttmottak på sykehus for å få rådgivning.

Dersom du har glemt å ta Trizivir

Hvis du har glemt å ta en dose må du ta den så snart du husker det. Fortsett deretter som før.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Det er viktig at du tar Trizivir regelmessig. Dersom du tar Trizivir i uregelmessige intervaller vil det kanskje ikke fortsette å virke mot hiv-infeksjonen, og det kan være større sannsynlighet for at du får en overfølsomhetsreaksjon.

Dersom du avbryter behandling med Trizivir

Dersom du har sluttet å ta Trizivir av en eller annen grunn – spesielt hvis du tror du har fått bivirkninger eller fordi du har en annen sykdom:

Snakk med legen din før du starter å ta legemidlet igjen. Legen vil undersøke om symptomene dine kan relateres til en overfølsomhetsreaksjon. Dersom legen tror det kan være en sammenheng vil du bli fortalt at du aldri skal ta Trizivir eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir (f.eks. Kivexa, Triumeq eller Ziagen). Det er viktig at du følger dette rådet.

Hvis legen anbefaler deg å starte behandlingen med Trizivir igjen, kan du bli bedt om å ta de første dosene et sted hvor du har tilgang til medisinsk behandling dersom du trenger det.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Behandling med Trizivir kan ofte føre til tap av fett fra ben, armer og ansikt (*lipoatrofi*). Det er vist at dette tapet av kroppsfett ikke snus fullstendig etter at behandlingen med zidovudin avsluttes. Legen din vil jevnlig undersøke om du har tegn på lipoatrofi. Hvis du oppdager tap av fett fra bena, armene eller ansiktet så fortell det til legen. Hvis slike tegn oppstår, skal zidovudin behandlingen stoppes og hiv behandlingen endres.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du behandles for hiv kan det være vanskelig å se om et symptom er en bivirkning som skyldes Trizivir eller andre legemidler du tar eller om det skyldes hiv-infeksjonen i seg selv. **Det er derfor veldig viktig at du snakker med legen din om enhver forandring i helsen din.**

Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genet kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

Det er veldig viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.

I tillegg til bivirkningene oppgitt nedenfor for Trizivir kan andre tilstander utvikles under behandlingen.

Det er viktig å lese informasjonen på andre siden av pakningsvedlegget under "Andre mulige bivirkninger av Trizivir".

Overfølsomhetsreaksjoner

Trizivir inneholder **abakavir** (som også er et virkestoff i **Kivexa**, **Triumeq** og **Ziagen**). Abakavir kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner kjent som en overfølsomhetsreaksjon. Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

Hvem får disse reaksjonene?

Enhver som tar Trizivir kan utvikle en overfølsomhetsreaksjon mot abakavir som kan bli livstruende hvis man fortsetter å ta Trizivir.

Det er større sannsynlighet for å utvikle en slik reaksjon hvis du har et gen som kalles **HLA-B*5701** (men du kan få en reaksjon selv om du ikke har dette genet). Du bør ha blitt testet for dette genet før Trizivir ble forskrevet til deg. **Dersom du vet at du har dette genet, må du informere legen din om dette før du tar Trizivir.**

Omtrent 3 til 4 av 100 pasienter behandlet med abakavir i en klinisk studie som ikke hadde HLA-B*5701 genet, utviklet en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon).

Hva er symptomene?

De vanligste symptomene er:

- feber og hudutslett

Andre vanlige symptomer er:

- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, uttalt tretthet

Andre symptomer inkluderer:

Smerter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, i sjeldne tilfeller øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter.

Når oppstår disse reaksjonene?

Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen med Trizivir, men det er størst sannsynlighet i løpet av de 6 første ukene av behandlingen.

Kontakt legen din umiddelbart:

- 1) Hvis du får hudutslett **ELLER**
- 2) Hvis du får symptomer fra minst 2 av følgende grupper:

- feber
- åndenød, sår hals eller hoste
- kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
- uttalt tretthet eller smerte eller generell sykdomsfølelse

Legen din kan råde deg til å avbryte behandlingen med Trizivir

Dersom du har avbrutt behandlingen med Trizivir

Dersom du har avbrutt behandlingen med Trizivir som følge av en overfølsomhetsreaksjon, **må du ALDRI MER ta Trizivir eller andre medisiner som inneholder abakavir (Kivexa, Triumeq eller Ziagen).** Dersom du gjør det kan du i løpet av timer oppleve et farlig blodtrykksfall som kan resultere i død.

Hvis du har sluttet å ta Trizivir av en eller annen grunn – spesielt hvis du tror du har fått bivirkninger eller fordi du har en annen sykdom:

Snakk med legen din før du begynner behandlingen igjen. Legen vil undersøke om symptomene dine kan relateres til en overfølsomhetsreaksjon. Dersom legen tror det kan være en sammenheng **vil du bli fortalt at du aldri skal ta Trizivir eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir (Kivexa, Triumeq eller Ziagen) igjen.** Det er viktig at du følger dette rådet.

I sjeldne tilfeller har reaksjonene utviklet seg hos personer etter å ha startet opp igjen behandling med abakavir selv om de bare hadde ett symptom på pasientkortet før de stoppet å ta det.

I svært sjeldne tilfeller har pasienter som tidligere har brukt legemidler som inneholder abakavir uten symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, utviklet overfølsomhetsreaksjoner når de starter opp igjen behandling med abakavir.

Hvis legen råder deg til å starte behandlingen med Trizivir igjen kan du bli bedt om å ta de første dosene et sted hvor du har tilgang til medisinsk behandling dersom du trenger det.

Dersom du er overfølsom overfor Trizivir bør du returnere all ubrukt Trizivir til apoteket for destruksjon. Kontakt lege eller apotek for råd.

I Trizivirpakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer:

- Hodepine
- Kvalme

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 10** personer:

- Overfølsomhetsreaksjon
- Oppkast
- Diaré
- Magesmerter
- Nedsatt appetitt
- Svimmelhet
- Tretthet, mangel på energi
- Feber (høy temperatur)
- Generell sykdomsfølelse
- Søvnproblemer (*insomni*)
- Muskelsmerter og ubehag
- Leddsmerter
- Hoste
- Irritert eller rennende nese
- Hudutslett
- Hårtap

Vanlige bivirkninger som kan sees ved blodprøver er:

- Lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni eller leukopeni*)
- Økt nivå av leverenzymmer
- Økt nivå av *bilirubin* i blodet (en substans som produseres i leveren) som kan få huden din til å se gul ut.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 100** personer:

- Følelse av å være andpusten
- Luft i magen (*flatulens*)
- Kløe
- Muskelsvakhet

Mindre vanlige bivirkninger som kan vises ved blodprøver er:

- Reduksjon i antall celler involvert i blodkoagulering (*trombocytopeni*) eller i alle typer blodceller (*pancytopeni*)

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** personer:

- Leversykdom slik som gulsott, forstørret lever eller fettlever, betennelse (*hepatitt*)
- Melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet, se neste avsnitt "Andre mulige bivirkninger av Trizivir")
- Bukspyttkjertelbetennelse (*pankreatitt*)
- Brystsmerter, sykdom i hjertemuskelen (*kardiomyopati*)
- Anfall (kramper)
- Følelse av depresjon eller angst, manglende konsentrasjon, søvnighet
- Fordøyelsesproblemer, smaksforstyrrelser
- Fargeforandring på negler, hud eller huden på innsiden av munnen
- Influensaliknende symptomer – frysninger og svetting
- Prikkende følelse i huden (som nålestikk)
- Svakhetsfølelse i armer og ben
- Nedbrytning av muskelvev
- Nummenhet
- Økt vannlatingsbehov
- Forstørrelse av bryster hos menn

Sjeldne bivirkninger som kan vises ved blodprøver er:

- Økning av et enzym som heter amylase
- Svikt i beinmargens produksjon av nye røde blodceller (*erytroaplasi*)

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 10 000** personer:

- Utslett som kan danne blemmer og se ut som små skyteskiver (sentrale mørke flekker omgitt av et lysere område med en mørk ring rundt kanten (*erythema multiforme*))
- Utbredt utslett med blemmer og avskallende hud, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnson syndrom*), og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene.

En svært sjelden bivirkning som kan vises ved blodprøver er:

- Svikt i beinmargens produksjon av nye røde og hvite blodceller (*aplastisk anemi*)

Hvis du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger av Trizivir

Trizivir kan forårsake at andre tilstander utvikles under hiv-behandlingen.

Symptomer på infeksjon og betennelse

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med fremskreden hiv-infeksjon (aids) har svake immunsystemer og er mer utsatt for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Ved oppstart av behandlingen hos disse personene kan det forekomme at gamle, skjulte infeksjoner blusser opp og forårsaker tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene forårsakes sannsynligvis av at kroppens immunsystem blir sterkere slik at kroppen kan begynne og bekjempe disse infeksjonene. Et av symptomene er vanligvis **feber**, pluss noen av disse:

- hodepine
- magesmerter
- vanskeligheter med å puste

Når immunsystemet blir sterkere kan det i sjeldne tilfeller også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan utvikle seg mange måneder etter at du begynte å bruke legemidler til behandling av din hiv-infeksjon. Symptomene kan være:

- palpitasjoner (raske eller uregelmessige hjerteslag) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot sentrum av kroppen

Hvis du får symptomer på infeksjon mens du bruker Trizivir:

Snakk med legen din umiddelbart. Ikke ta andre legemidler mot infeksjonene uten at legen har anbefalt det.

Melkesyreacidose er en sjelden, men alvorlig bivirkning

Noen personer som bruker Trizivir utvikler en tilstand som kalles melkesyreacidose samtidig med forstørret lever.

Melkesyreacidose forårsakes av opphopning av melkesyre i kroppen. Det er sjeldent, og hvis det oppstår utvikler det seg vanligvis etter noen måneders behandling. Tilstanden forårsaker svikt i indre organer og kan være livstruende.

Det er mer sannsynlig at melkesyreacidose utvikles hos personer som har en leversykdom eller er svært overvektige, spesielt kvinner.

Tegn på melkesyreacidose inkluderer:

- kvalme, oppkast
- magesmerter
- generelt utilpass
- manglende appetitt, vekttap
- pustevansker med dype og hurtige drag
- nummenhet eller svakhet i armer og ben

I løpet av behandlingen vil legen følge nøye med for å se om du har noen tegn på utvikling av melkesyreacidose. Hvis du har noen av symptomene ovenfor eller andre symptomer som bekymrer deg:

Kontakt lege så snart som mulig.

Du kan få problemer med skjelettet

Noen pasienter som tar kombinasjonsbehandling mot hiv utvikler en skjelettsykdom som kalles osteonekrose. Ved denne tilstanden dør deler av benvev på grunn av manglende blodforsyning til skjelett. Sannsynligheten for å få denne tilstanden øker:

- Hvis man har fått kombinasjonsbehandling i lang tid
- Hvis man samtidig tar betennelsesdempende legemidler som kalles kortikosteroider
- Hvis man drikker alkohol
- Hvis man har svekket immunsystem
- Hvis man er overvektig

Tegn på osteonekrose inkluderer:

- Stivhet i leddene
- Verk og smerter (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- Bevegelsesproblemer

Hvis du merker noen av disse symptomene:

Snakk med legen din.

Andre bivirkninger kan ses ved blodprøver

Trizivir kan også forårsake:

- Økt nivå av melkesyre i blodet som i sjeldne tilfeller kan føre til melkesyreacidose

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Trizivir

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Trizivir**

Virkestoffene i hver Trizivir filmdrasjert tablett er 300 mg abakavir (som sulfat), 150 mg lamivudin og 300 mg zidovudin.

Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat og magnesiumstearat i tablettkjernen. Filmdrasjeringen inneholder hypromellose, titandioksid, polyetylglykol, indigokarmin, gult jernoksid.

Hvordan Trizivir ser ut og innholdet i pakningen

Trizivir filmdrasjerte tabletter er preget med "GX LL1" på den ene siden. De er blå/grønne og kapselformede og er pakket i blisterpakninger med 60 tabletter, eller i bokser med 60 tabletter med barnesikret lokk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Ireland

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

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
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: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV

Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV
VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I
VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for abakavir/lamivudin/zidovudin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på tilgjengelig data om kardiovaskulære hendelser fra litteraturen om abakavir, inkludert en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at advarsler og forsiktighetsregler for bruk av legemidler som inneholder abakavir må revideres for å adekvat reflektere det nåværende nivået av informasjon om kardiovaskulære hendelser og, i tråd med gjeldende terapeutiske retningslinjer, at en anbefaling som fraråder bruk av legemidler som inneholder abakavir hos pasienter med høy kardiovaskulær risiko også bør inkluderes i produktinformasjonen. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder abakavir/lamivudin/zidovudin bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRAC-anbefalingen, er CHMP enig i PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for abakavir/lamivudin/zidovudin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder abakavir/lamivudin/zidovudin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler at vilkårene i markedsføringstillatelsen(e) bør endres.