

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg абакавир (abacavir) (под формата на сулфат), 150 mg ламивудин (lamivudine) и 300 mg зидовудин (zidovudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Синьозелени таблетки с форма на капсула, с гравирен надпис "GX LL1" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trizivir е показан за лечение на възрастни пациенти, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (вж. точки 4.4 и 5.1). Тази фиксирана комбинация замества трите съставки (абакавир, ламивудин и зидовудин), прилагани поотделно в подобни дози. Препоръчва се лечението да започне с абакавир, ламивудин и зидовудин поотделно през първите 6-8 седмици (вж. точка 4.4). Изборът на тази фиксирана комбинация трябва да се основава не само на потенциалните критерии за придържане към лечението, а основно на очакваните ефикасност и риск, свързани с трите нуклеозидни аналога.

Данните за ползата от лечението с Trizivir основно се базират на резултати от проучвания, проведени върху нелекувани пациенти или пациенти, с непрогресиращо заболяване, лекувани с антиретровирусни продукти за кратък период от време. При пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml) изборът на терапия изисква специално обсъждане (вж. точка 5.1).

Като цяло, вирусната супресия с тази тройна схема от нуклеозидни инхибитори може да е по-слаба от супресията с други комбинирани терапии, и най-вече схемите, които включват подсилени протеазни инхибитори или ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Поради това, приложението на Trizivir трябва да се има предвид само при определени обстоятелства (напр. туберкулозна ко-инфекция).

Преди започване на лечението с абакавир на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че имат HLA-B*5701 алел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Trizivir трябва да бъде предписано от лекар с опит в контрола и лечението на HIV инфекцията.

Препоръчителната доза Trizivir при възрастни (на и над 18 години) е една таблетка два пъти дневно.

Trizivir може да се приема с или без храна.

В случай, че се налага прекратяване на лечението с някоя от активните съставки в Trizivir или е необходимо намаляване на дозата, могат да се прилагат продуктите, съдържащи абакавир, ламивудин и зидовудин поотделно.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна дисфункция не е необходима промяна в дозата на абакавир. При такива пациенти, обаче, се увеличават концентрациите на ламивудин и зидовудин поради намаления клирънс. Тъй като това може да наложи промяна в дозата, при пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), се препоръчва приложение на лекарствени продукти, съдържащи абакавир, ламивудин и зидовудин поотделно. Повече информация лекарите могат да намерят в кратките характеристики на тези лекарствени продукти. Trizivir не трябва да бъде прилаган при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Няма клинични данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, затова не се препоръчва приложение на Trizivir, освен при доказана необходимост. При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6) е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

Понастоящем няма фармакокинетични данни при пациенти над 65-годишна възраст. Препоръчва се специално внимание при тази възрастова група, поради свързаните с възрастта промени, като намаляване на бъбречната функция и промени в хематологичните показатели.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Trizivir при юноши и деца не са установени. Няма налични данни.

Промени в дозата при пациенти с хематологични нежелани реакции

При стойности на хемоглобина под 9 g/dl или 5,59 mmol/l, или брой на неутрофилните гранулоцити под $1,0 \times 10^9/l$, може да се наложи промяна в дозата на зидовудин (вж. точки 4.3 и 4.4). Тъй като промяна в дозата на Trizivir е невъзможна, трябва да бъдат използвани лекарствени продукти, съдържащи абакавир, ламивудин и зидовудин поотделно. Повече информация лекарите могат да намерят в кратките характеристики на тези лекарствени продукти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Вижте точки 4.4 и 4.8.

Пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване.

Поради активната съставка зидовудин, Trizivir е противопоказан при пациенти с абнормно нисък брой на неутрофилните гранулоцити ($< 0,75 \times 10^9/l$) или абнормно ниски стойности на хемоглобина ($< 7,5 \text{ g/dl}$ или $4,65 \text{ mmol/l}$) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В този раздел са включени специалните предупреждения и предпазни мерки, свързани с абакавир, ламивудин и зидовудин. Няма допълнителни предпазни мерки или предупреждения, свързани с комбинацията Trizivir.

Реакции на свръхчувствителност (вж. и точка 4.8):

Абакавир се свързва с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8), характеризиращи се с треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилно поведение.

Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, чийто тест за HLA-B*5701 алел е положителен. Докладвани са, с по-ниска честота, реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B*5701 статусът винаги трябва да се документира.
- Никога не трябва да се започва лечение с Trizivir при пациенти с положителен HLA-B*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир при предшестваща схема на лечение с лекарствен продукт, съдържащ абакавир (напр. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Trizivir трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Trizivir, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция.
- След спиране на лечението с Trizivir поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Trizivir или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир** (напр. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир, може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Trizivir таблетки.
- Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност към абакавир

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява на заболяването 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат**

да настъпят по всяко време след започване на терапията.

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важното е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.**

Симптомите, свързани с реакция на свръхчувствителност, се влошават при продължаване на терапията и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

Лактатна ацидоза

При приложение на зидовудин са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението със зидовудин трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Зидовудин трябва да се прилага с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (включително някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, могат да представляват група със специфичен риск.

Пациентите с повишен риск е необходимо да се проследяват внимателно.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било

изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Липоатрофия

Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което се свързва с митохондриална токсичност. Честотата и тежестта на липоатрофията са свързани с кумулативната експозиция. Тази загуба на мастна тъкан, която е най-видима по лицето, крайниците и хълбоците, може да не е обратима при преминаване към терапия без зидовудин. Пациентите трябва да се оценяват редовно за признаци на липоатрофия по време на терапия със зидовудин и продукти, съдържащи зидовудин (Combivir и Trizivir). При съмнение за развитие на липоатрофия трябва да се назначи алтернативно лечение.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Хематологични нежелани реакции

Анемия, неутропения и левкопения (обикновено вследствие на неутропения) може да се очаква да се появят при пациенти, приемащи зидовудин. Тези реакции се наблюдават по-често при високи дози на зидовудин (1200-1500 mg/дневно) и при пациенти с беден костно-мозъчен резерв преди лечението, особено при напреднало HIV заболяване. Ето защо хематологичните параметри трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.3) при пациенти, лекувани с Trizivir. Тези хематологични реакции обикновено не се наблюдават при четири до шестседмична терапия. При пациенти с напреднало симптоматично HIV заболяване обикновено се препоръчва кръвните изследвания да бъдат извършвани най-малко на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и най-малко веднъж месечно след това.

При пациенти с HIV заболяване в ранен стадий хематологичните нежелани реакции не са чести. В зависимост от цялостното състояние на пациента, кръвните изследвания могат да се правят по-рядко, например на всеки един до три месеца. При поява на тежка анемия или миелосупресия по време на лечението с Trizivir, или при пациенти с компрометирана костно-мозъчна функция, например хемоглобин $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) или брой неутрофили $< 1,0 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.2) може да се наложи допълнителна промяна в дозата на зидовудин. Тъй като промяна в дозата на Trizivir е невъзможна, трябва да бъдат използвани продуктите, съдържащи абакавир, ламивудин и зидовудин поотделно. Повече информация лекарите могат да намерят в кратките характеристики на тези лекарствени продукти.

Панкреатит

При пациенти, лекувани с абакавир, ламивудин и зидовудин има редки съобщения за панкреатит. Не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка с тези лекарствени продукти или със съществуващото HIV заболяване. При поява на клинични симптоми или лабораторни отклонения, подсказващи диагноза панкреатит, лечението с Trizivir трябва да бъде преустановено незабавно.

Чернодробно заболяване

В кратката характеристика на лекарствения продукт Zeffix е налична допълнителна информация за приложението на ламивудин при лечение на хепатит В. Тя е необходима, ако ламивудин се използва за лечение на HIV и HBV едновременно.

Безопасността и ефикасността на Trizivir при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания не са установени. Trizivir не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия рискът за поява на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции е повишен. В случай на едновременно противовирусно лечение на хепатит В или С, трябва да се имат предвид и кратките характеристики на съответните лекарствени продукти.

Ако лечението с Trizivir бъде преустановено при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В, се препоръчва периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и на маркерите за репликация на HBV, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до остра екзацербация на хепатита (вж. кратката характеристика на лекарствения продукт Zeffix).

Пациенти с вече съществуващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на патологични промени в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишения риск от анемия (вж. точка 4.5).

Деца и юноши

Поради ограничените данни не се препоръчва приложение на Trizivir при деца или юноши. При тази група пациенти разпознаването на реакциите на свръхчувствителност е особено трудно.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция в следствие на асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до тежко клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираните и/или огнищните микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия

(КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Trizivir или всяка друга антиретровирусна терапия не лекува HIV инфекцията и че при тях могат да се развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Ето защо пациентите трябва да останат под непрекъснато клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Миокарден инфаркт

Обсервационни изпитвания показват връзка между миокарден инфаркт и употребата на абакавир. Изследваните са главно пациенти, приемали антиретровирусна терапия. Данните от клинични изпитвания показват ограничен брой миокардни инфаркти и не могат да изключат малко увеличение на риска. Общо съществуващите данни от наблюдавани кохорти и от рандомизирани изпитвания показват известна непоследователност, поради което не могат нито да потвърдят, нито да отхвърлят причинно-следствената връзка между лечението с абакавир и риска от миокарден инфаркт. Досега няма установен биологичен механизъм, който да обяснява потенциалното увеличение на риска. Когато се предписва Trizivir, трябва да се предприемат действия за минимизиране на всички рискови фактори, които могат да се променят (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Предаване

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Лекарствени взаимодействия:

Данните за ефикасност и безопасност на Trizivir, приеман едновременно с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или с протеазни инхибитори, засега са недостатъчни (вж. точка 5.1).

Trizivir не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или емтрицитабин.

Едновременната употреба на ставудин и зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Trizivir съдържа абакавир, ламивудин и зидовудин и всички взаимодействия, установени при тях поотделно могат да бъдат наблюдавани при Trizivir. Клинични проучвания са показали, че няма клинично значими взаимодействия между абакавир, ламивудин или зидовудин.

Абакавир се метаболизира от UDP-глюкуронилтрансферазните (UGT) ензими и алкохол дехидрогеназата; едновременното приложение с индуктори или инхибитори на UGT ензимите или със съединения, които се елиминират чрез алкохол дехидрогеназа, може да промени експозицията на абакавир. Зидовудин се метаболизира основно от UGT ензимите. Едновременното приложение с индуктори или инхибитори на UGT ензимите може да промени експозицията на зидовудин. Ламивудин се елиминира през бъбреците. Активната бъбречна

екскреция на ламивудин в урината се медира от транспортери на органични катиони (ОСТ). Едновременното приложение на ламивудин с инхибитори на ОСТ може да повиши експозицията на ламивудин.

Абакавир, ламивудин и зидвудин не се метаболизират значимо от цитохром P₄₅₀ ензимите (каквито са CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), нито инхибират или индуцират тази ензимна система. Поради това, има малка вероятност за взаимодействия с антиретровирусни протеазни инхибитори, нуклеозиди и други лекарствени продукти, които се метаболизират от основни ензими на P₄₅₀ системата.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни. Даденият по-долу списък не трябва да се приема за изчерпателен, но е представителен за проучваните класове.

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)	Препоръка относно едновременен прием
АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Диданозин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Диданозин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Диданозин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Ставудин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не се препоръчва комбиниране.
Ставудин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Ставудин/Зидовудин	In vitro антагонизъм на анти-HIV активността между ставудин и зидовудин може да доведе до намалена ефикасност на двете лекарства.	
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ ПРОДУКТИ		
Атоваквон/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна.
Атоваквон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Атоваквон/Зидовудин (750 mg два пъти дневно с храна/200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑35% Атоваквон AUC ↔	
Кларитромицин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Отделно приложение на Trizivir и кларитромицин с интервал от най-малко 2 часа.
Кларитромицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	

Кларитромицин/ Зидовудин (500 mg два пъти дневно/100 mg на всеки 4 часа)	Зидовудин AUC ↓12%	
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата на Trizivir, освен ако пациентът няма бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160mg/800mg веднъж дневно за 5 дни/300mg еднократна доза)	Ламивудин : AUC ↑ 40% Триметоприм : ↔ Сулфаметоксазол: ↔ (инхибиране на транспортера на органични катиони)	Когато се налага едновременно приложение с ко-тримоксазол, пациентите трябва да се проследяват клинично. Високи дози триметоприм/сулфаметоксазол за лечение на пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP), и за токсоплазмоза не са проучвани и трябва да се избягват.
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Зидовудин (160mg/800mg веднъж дневно за 5 дни/300mg еднократна доза)	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Флуконазол/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като са налични само ограничени данни, клиничната значимост не е известна. Да се следи за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Флуконазол/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Флуконазол/Зидовудин (400 mg веднъж дневно/200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑74% (инхибиране на UGT)	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Рифампицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Рифампицин/Зидовудин (600 mg веднъж дневно/ 200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↓48% (индукция на UGT)	
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.

Фенобарбитал/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Фенобарбитал/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на зидовудин поради индукция на UGT.	
Фенитоин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата. Да се проследяват концентрациите на фенитоин.
Фенитоин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Фенитоин/Зидовудин	Фенитоин AUC ↑↓	
Валпроева киселина/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна.
Валпроева киселина/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Валпроева киселина/Зидовудин (250 mg или 500 mg три пъти дневно/100 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑80% (инхибиране на UGT)	
АНТИХИСТАМИНИ (АНТАГОНИСТИ НА H2 ХИСТАМИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ)		
Ранитидин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ранитидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Ранитидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
Ранитидин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Циметидин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.

Циметидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Циметидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
Циметидин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	

ЦИТОТОКСИЧНИ СРЕДСТВА

Кладрибин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).
---------------------	---	---

ОПИОИДИ

Метадон/Абакавир (40 до 90mg веднъж дневно за 14 дни/600mg еднократна доза, последвана от 600mg два пъти дневно за 14 дни)	Абакавир: AUC ↔ C _{max} ↓35% Метадон: CL/F ↑22%	Клиничната значимост не е ясна поради ограниченото количество налични данни. Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Метадон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Метадон/Зидовудин (30 до 90 mg веднъж дневно/200 mg на всеки 4 часа)	Зидовудин AUC ↑43% Метадон AUC ↔	Малко вероятно е да се наложи коригиране на дозата при по-голяма част от пациентите; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.

РЕТИНОИДИ

Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Възможни са взаимодействия, поради общия път на елиминиране чрез алкохол дехидрогеназа.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
УРИКОЗУРИЧНИ СРЕДСТВА		
Пробенецид/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Клиничната значимост не е ясна поради ограниченото количество налични данни.
Пробенецид/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Пробенецид/Зидовудин (500 mg четири пъти дневно/2mg/kg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑106% (инхибиране на UGT)	Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
ДРУГИ		
Етанол/Абакавир (0,7 g/kg еднократна доза/600 mg еднократна доза)	Абакавир: AUC ↑ 41% Етанол: AUC ↔ (Инхибиране на алкохол дехидрогеназата)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Етанол/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Етанол/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Trizivir с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.

Съкращения: ↑=повишаване; ↓=понижаване; ↔ = без значима промяна; AUC=площ под кривата концентрация спрямо време; C_{max}=максимална наблюдавана концентрация; CL/F=привиден перорален клирънс (apparent oral clearance)

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм не е изяснен.

Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради увеличаване на риска от анемия (вж. точка 4.4). Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната АРТ схема. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, индуцирана от зидовудин.

Рискът от развитие на нежелани лекарствени реакции към зидовудин нараства при едновременно лечение, особено при остро лечение, с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарствени продукти (напр. системно приложен пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) (вж. точка 4.8). При необходимост от едновременен прием на Trizivir с някои от тези лекарствени продукти, трябва да се полагат допълнителни грижи за проследяване на бъбречната функция и хематологичните параметри, и ако е необходимо дозата на някои от тях трябва да бъде намалена.

Ограничените данни от клинични проучвания не показват значимо повишаване на риска от нежелани лекарствени реакции към зидовудин при едновременното му приложение с ко-тримоксазол (виж информацията по-горе относно взаимодействието между ламивудин и ко-тримоксазол), пентамидин аерозол, пириметамин и ацикловир при дозите, използвани за профилактика.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени. В този случай зидовудин, прилаган при бременни жени с последващо лечение на новородените кърмачета, е показал намаляване на честотата на предаване на HIV от майката на плода. Няма данни за употреба на Trizivir по време на бременност. Умерено количество данни от бременни жени, приемащи отделните активни вещества абакавир, ламивудин и зидовудин в комбинация, не показват малформативна токсичност (повече от 300 случая на експозиция през първия триместър). Голям количество данни от бременни жени, които приемат ламивудин или зидовудин, не показват малформативна токсичност (по повече от 3000 случая на експозиция през първия триместър за всяко лекарство, от които над 2000 случая са включвали експозиция и на двете активни вещества – ламивуди и зидовудин). Умерено количество данни (повече от 600 случая през първия триместър) не показват малформативна токсичност за абакавир. Рискът за малформативна токсичност при хора е малък въз основа на споменатия голям обем данни.

Активните съставки на Trizivir могат да инхибират клетъчната ДНК репликация, като в едно проучване при животни е показано, че зидовудин е трансплацентарен карциноген, а абакавир е показал карциногенност при животински модели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези открития не е известна.

Като предпазна мярка се предпочита да се избягва приложението на Trizivir през първия триместър.

За пациенти с ко-инфекция с хепатит, които са на лечение с ламивудин-съдържащ продукт като Trizivir, и забременеят в следствие, трябва да се внимава за възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция

In vitro и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен митохондриално увреждане. Има съобщения за митохондриална дисфункция при

HIV-негативни кърмачета, които са били изложени *in utero* и/или след раждането на нуклеозидни аналози (вж. точка 4.4).

Кърмене

Абакавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Абакавир също така се екскретира в кърмата.

Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на абакавир и ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст.

След прием на единична доза от 200 mg зидовудин при жени, инфектирани с HIV, средната концентрация на зидовудин в кърмата е подобна на тази в серума.

Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че нито абакавир, ламивудин или зидовудин влияят по някакъв начин на фертилитета (вж. точка 5.3). Установено е, че при мъжете зидовудин не повлиява броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид клиничното състояние на пациента и профила на безопасност на Trizivir.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежелани реакции са съобщавани при самостоятелно приложение на абакавир, ламивудин и зидовудин или в комбинация за лечение на HIV инфекция. Тъй като Trizivir съдържа абакавир, ламивудин и зидовудин, могат да се очакват нежелани реакции, свързани с тези съставки.

Табличен списък на нежеланите реакции, съобщавани при отделните вещества

Нежеланите реакции, съобщавани при абакавир, ламивудин и зидовудин са представени в Таблица 1. Те са представени според системно-органен клас и абсолютната честота. Честотите се дефинират като много чести (> 1/10), чести (> 1/100 до < 1/10), нечести (> 1/1 000 до < 1/100), редки (> 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000). Трябва да се внимава да се елиминира възможност за реакция на свръхчувствителност, ако е налице някой от тези симптоми.

Таблица 1: Съобщавани нежелани реакции към отделните съставки на Trizivir

Абакавир	Ламивудин	Зидовудин
ВАЖНО: За информация относно свръхчувствителност към абакавир виж информацията по-долу в Описание на избрани нежелани реакции		
Свръхчувствителност към абакавир		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
	<i>Нечести:</i> неутропения, анемия (и двете понякога тежки), тромбоцитопения <i>Много редки:</i> изолирана аплазия на червените кръвни клетки	<i>Чести:</i> анемия, неутропения и левкопения ¹ <i>Нечести:</i> тромбоцитопения и панцитопения с костномозъчна хипоплазия <i>Редки:</i> изолирана аплазия на червените кръвни клетки <i>Много редки:</i> апластична анемия
<i>Нарушения на имунната система</i>		
<i>Чести:</i> свръхчувствителност		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		
<i>Чести:</i> анорексия <i>Много редки:</i> лактатна ацидоза	<i>Много редки:</i> лактатна ацидоза	<i>Редки:</i> анорексия, лактатна ацидоза при отсъствие на хипоксемия
<i>Психиатрични нарушения</i>		
		<i>Редки:</i> тревожност, депресия
<i>Нарушения на нервната система</i>		
<i>Чести:</i> главоболие	<i>Чести:</i> главоболие, безсъние <i>Много редки:</i> периферна невропатия (парестезия)	<i>Много чести:</i> главоболие <i>Чести:</i> световъртеж <i>Редки:</i> безсъние, парестезия, сънливост, загуба на концентрация, гърчове
<i>Сърдечни нарушения</i>		
		<i>Редки:</i> кардиомиопатия
<i>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</i>		
	<i>Чести:</i> кашлица, симптоми от страна на носа	<i>Нечести:</i> диспнея <i>Редки:</i> кашлица

Абакавир	Ламивудин	Зидовудин
Стомашино-чревни нарушения		
<p><i>Чести:</i> гадене, повръщане, диария <i>Редки:</i> панкреатит</p>	<p><i>Чести:</i> гадене, повръщане, коремна болка, диария <i>Редки:</i> повишаване нивата на серумната амилаза, панкреатит</p>	<p><i>Много чести:</i> Гадене <i>Чести:</i> повръщане, коремна болка и диария <i>Нечести:</i> метеоризъм <i>Редки:</i> пигментация на лигавицата на устната кухина, вкусови нарушения, диспепсия, панкреатит</p>
Хепато-билиарни нарушения		
	<p><i>Нечести:</i> временно повишаване на стойностите на чернодробните ензими (AST, ALT) <i>Редки:</i> хепатит</p>	<p><i>Чести:</i> повишаване на стойностите на чернодробните ензими и билирубина в кръвта <i>Редки:</i> чернодробни нарушения като тежка хепатомегалия със стеатоза</p>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
<p><i>Чести:</i> обрив (без системни симптоми) <i>Много редки:</i> erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза</p>	<p><i>Чести:</i> обрив, алопеция</p>	<p><i>Нечести:</i> обрив и сърбеж <i>Редки:</i> пигментация на ноктите и кожата, уртикария и потене</p>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	<p><i>Чести:</i> артралгия, мускулни нарушения <i>Редки:</i> рабдомиолиза</p>	<p><i>Чести:</i> миалгия <i>Нечести:</i> миопатия</p>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
		<p><i>Редки:</i> често уриниране</p>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
		<p><i>Редки:</i> гинекомастия</p>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
<p><i>Чести:</i> повишена температура, сънливост, умора</p>	<p><i>Чести:</i> умора, неразположение, повишена температура</p>	<p><i>Чести:</i> неразположение <i>Нечести:</i> повишена температура, генерализирана болка и астения <i>Редки:</i> студени тръпки, гръдна болка и грипозен синдром</p>

Много от нежеланите реакции, изброени в таблицата, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови напълно.

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност към абакавир

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са докладвани при най-малко 10% от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и общо неразположение.

Кожа	Обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	Гадене, повръщане, диария, коремна болка , язви в устата
Респираторен тракт	Диспнея, кашлица , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	Повишена температура, летаргия, общо неразположение , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	Главоболие , парестезия
Хематологични	Лимфопения
Черен дроб/панкреас	Повишени стойности на чернодробните функционални показатели , хепатит, чернодробна недостатъчност
Мускуло-скелетни	Миалгия , рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата
Урологични	Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията, като може да са животозастрашаващи, а в редки случаи са били летални.

Възобновяване на лечението с абакавир, след реакция на свръхчувствителност към абакавир, води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изявиени от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. по-долу) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на

свърхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

Хематологични нежелани реакции, свързани със зидовудин

Анемия, неутропения и левкопения се наблюдават по-често при по-високи дози (1 200-1 500 mg/дневно) и при пациенти с напреднало HIV заболяване (особено с беден костно-мозъчен резерв преди лечението) и особено при пациенти с брой на CD4 клетки под 100/mm³. Може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на терапията (вж. точка 4.4). За овладяване на анемията могат да бъдат необходими кръвопреливания.

Честотата на неутропения е била по-висока при тези пациенти, при които броят на неутрофилните гранулоцити, стойностите на хемоглобина и серумния витамин B₁₂ са били ниски в началото на терапията със зидовудин.

Лактатна ацидоза

При лечение със зидовудин са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога фатална, придружена обикновено с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Липоатрофия

Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което е най-видимо по лицето, крайниците и хълбоците. Пациентите, приемащи Trizivir, трябва редовно да бъдат прегледвани и питани за признаци на липоатрофия. Ако се установи развитие на липоатрофия, лечението с Trizivir не трябва да се продължава (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция в следствие на асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране на Trizivir. Не са установени специфични симптоми след остро предозиране със зидовудин или ламивудин извън изброените като нежелани реакции. Не са

отбелязани смъртни случаи и всички пациенти са се възстановили без последствия. По време на клинични проучвания на пациенти са прилагани единични дози абакавир до 1,200 mg и дневни дози до 1,800 mg. Не са съобщавани неочаквани нежелани реакции. Не са установени ефектите при прием на по-високи дози.

При предозиране пациентите трябва да се наблюдават за прояви на токсичност (вж. точка 4.8) и ако е необходимо да се назначи стандартна поддържаща терапия. Тъй като ламивудин може да бъде отстранен чрез диализа, за лечение на предозирането може да се използва продължителна хемодиализа, въпреки че това не е проучвано. Вероятно хемодиализата и перитонеалната диализа имат малък ефект върху елиминирането на зидовудин, но ускоряват елиминирането на неговия глюкурониден метаболит. Не е установено дали абакавир може да се отстрани чрез перитонеална диализа или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05A R04.

Механизъм на действие: Абакавир, ламивудин и зидовудин са нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и мощни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. И трите лекарствени продукта се метаболизират последователно от вътреклетъчните кинази до съответния 5'-трифосфат (ТФ). Ламивудин-ТФ, карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир) и зидовудин-ТФ са субстрати и конкурентни инхибитори на ензима обратна транскриптаза (ОТ) на HIV. Тяхното основно антивирусно действие, обаче, е чрез включване на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до нейното прекъсване. Трифосфатите на абакавир, ламивудин и зидовудин проявяват значително по-слаб афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин и невирапин). Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* със зидовудин и други проучвани антиретровирусни средства (диданозин и алфа интерферон). Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ставудин или тенофовир, нуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

In vitro резистентност: Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или по-често M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза.

Резистентни към абакавир изолати от HIV-1 са селектирани *in vitro* и са свързани със специфични генотипни промени в ОТ кодоновата област (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусната резистентност към абакавир се развива относително бавно *in vitro* и изисква множествени мутации за достигане на клинично релевантно нарастване на EC₅₀ в сравнение с дивия тип вирус.

In vivo резистентност (пациенти, които не са били подлагани на терапия):

Вариантите M184V или M184I се появяват при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин. Повечето пациенти с наблюдаван вирусен неуспех при схема на лечение, съдържаща абакавир, в основно клинично изпитване с Combivir (комбинация от ламивудин и зидовудин във фиксирани дози) са показали или липса на промени от началното ниво (15 %), свързани с нуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза, или само M184V или M184I селекция (78 %). Общата селекционна честота за M184V или M184I е

била висока (85 %), а селекция на L74V, K65R и Y115F не е наблюдавана (вж. таблицата). Наблюдавани са и тимидин аналогови мутации (ТАМ), селектирани от зидовудин (8 %).

Лечение	Абакавир + Combivir
Брой лекувани лица	282
Брой вирусни неуспехи	43
Брой генотипи „на лечение”	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
Тимидин аналогови мутации¹	3 (8 %)

1. брой лица с ≥ 1 тимидин аналогови мутации.

Тимидин аналогови мутации може да бъдат селектирани, когато тимидиновите аналози са свързани с абакавир. В един метаанализ от шест клинични изпитвания, тимидин аналогови мутации не са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир без зидовудин (0/127), но са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир и тимидиновия аналог зидовудин (22/86, 26 %). В допълнение на това, селекцията на L74V и K65R е намалена при едновременно приложение със зидовудин (K65R: без зидовудин: 13/127, 10 %; със зидовудин: 1/86, 1 %; L74V: без зидовудин: 51/127, 40 %; със зидовудин: 2/86, 2 %).

In vivo резистентност (Пациенти, които са били подлагани на терапия) Вариантите M184V или M184I се появяват при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин, и водят до развитие на високостепенна резистентност към ламивудин. *In vitro* данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим, въпреки развитието на M184V може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към която има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържането на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин, въпреки появата на M184V мутация трябва да се обмисля само при случаи, когато няма други активни NRTI. По подобен начин наличието на тимидин аналогови мутации води до развитие на резистентност към зидовудин.

Клинично значимо намаляване на чувствителността към абакавир е установено при клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са лекувани с други нуклеозидни инхибитори и са резистентни към тях. В един метаанализ от пет клинични изпитвания, при които за интензифициране на лечението е прибавен абакавир, от 166 пациенти 123 (74 %) са имали M184V/I, 50 (30 %) са имали T215Y/F, 45 (27 %) са имали M41L, 30 (18 %) са имали K70R и 25 (15 %) са имали D67N. K65R не е открита, а L74V и Y115F са наблюдавани нечесто (≤ 3 %). Моделирането на вероятното влияние на генотипа чрез логистична регресия (нагласено спрямо основните плазмени нива на HIV-1 РНК [вирусна РНК], броят на CD4+ клетките, броят и продължителността на предшестващите антиретровирусни лечения) е показало, че наличието на 3 или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, е свързано с намален отговор на Седмица 4 ($p=0,015$) или на 4 или повече мутации - на медианна седмица 24 ($p\leq 0,012$). Освен това, 69 инсерционен комплекс или Q151M мутация, обичайно срещан в комбинация с A62V, V75I, F77L и F116Y, водят до високо ниво на резистентност към абакавир.

Мутация на обратната транскриптаза при започване на лечението	Седмица 4 (n = 166)		
	n	Медианна промяна на ВРНК (log ₁₀ c/mL)	Процент с <400 копия/mL ВРНК
Никаква	15	-0,96	40 %
Само M184V	75	-0,74	64 %
Всяка мутация, свързана с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	82	-0,72	65 %
Всеки две мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	22	-0,82	32 %
Всеки три мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	19	-0,30	5 %
Четири или повече мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	28	-0,07	11 %

Фенотипна резистентност и кръстосана резистентност: Фенотипната резистентност към абакавир изисква M184V и поне една друга абакавир-селектирана мутация, или M184V с множествени тимидин аналогови мутации. При наличие само на мутациите M184V и M184I фенотипната кръстосана резистентност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир запазват антиретровирусната си активност срещу такива варианти на HIV-1. Наличието на M184V с K65R предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, а M184V с L74V предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, диданозин и ламивудин. Наличието на M184V с Y115F предизвиква кръстосана резистентност между абакавир и ламивудин. Уместната употреба на абакавир може да бъде направлявана чрез използване на настоящите препоръчвани алгоритми за резистентността.

Малко вероятно е съществуването на кръстосана резистентност между абакавир, ламивудин или зидовудин и антиретровирусни лекарства от други класове, напр. протеазни инхибитори или нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване сравнява комбинацията от абакавир, ламивудин и зидовудин с комбинацията от индинавир, ламивудин и зидовудин при нелекувани пациенти. Поради високото съотношение на преждевременно прекъсване (42 % от пациентите са преустановили лечението до седмица 48), не може да бъде направено категорично заключение относно еквивалентността на лечебните схеми за 48 седмици. Въпреки че е наблюдаван подобен антивирусен ефект на схемите на лечение, включващи абакавир и индинавир по отношение на процента пациенти с неустановимо вирусно натоварване (≤ 400 копия/ml; включени в изпитването (ИТТ), 47 % спрямо 49 %; завършили изпитването (АТ), 86 % спрямо 94 % съответно за комбинациите, включващи абакавир и индинавир), резултатите са в полза на комбинацията, включваща индинавир, особено по отношение на пациентите с високо вирусно натоварване ($> 100\,000$ копия/ml изходно ниво; ИТТ, 46 % спрямо 55 %; АТ, 84 % спрямо 93 % съответно за комбинацията, включваща абакавир и индинавир).

ACTG5095 е рандомизирано (1:1:1), двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване, проведено при 1 147 HIV-1 инфектирани възрастни, неприемали досега антиретровирусна терапия и сравняващо 3 режима: зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), абакавир (ABC), ефавиренц (EFV) срещу ZDV/ЗТС/EFV срещу ZDV/ЗТС/ABC. След средно проследяване от 32 седмици е установено, че тритерапията с трите нуклеозида ZDV/ЗТС/ABC е с по-лош вирусологичен отговор в сравнение с другите две рамена, независимо от изходното вирусно натоварване (< или > 100 000 копия/ml), като 26 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/ABC, 16 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/EFV и 13 % от лицата, приемащи четворната терапия са категоризирани като достигнали вирусологичен неуспех (HIV RNA > 200 копия/ml). На седмица 48 лицата с HIV RNA < 50 копия/ml са 63 %, 80 % и 86 % съответно за терапевтичните рамена ZDV/ЗТС/ABC, ZDV/ЗТС/EFV и ZDV/ЗТС/ABC/EFV. По това време съветът, проследяващ данните и безопасността (Data Safety Monitoring Board) на проучването прекратява режима ZDV/ЗТС/ABC в проучването въз основа на по-голямата група пациенти с вирусологичен неуспех. Останалите рамена са продължени по заслепения начин. След средно проследяване от 144 седмици 25 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/ABC/EFV и 26 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/EFV са категоризирани като, достигнали вирусологичен неуспех. Не е установена значителна разлика във времето до първия вирусологичен неуспех (p=0.73, log-rank test) между двете рамена. При това изпитване, добавянето на ABC към ZDV/ЗТС/EFV не подобрява значително ефикасността.

		ZDV/ЗТС/AB C	ZDV/ЗТС/EFV	ZDV/ЗТС/ABC/EFV
Вирусологичен неуспех (HIV RNA > 200 копия/ml)	32 седмици	26 %	16 %	13 %
	144 седмици	-	26 %	25 %
Вирусологичен успех (48 седмици HIV RNA < 50 копия/ml)		63 %	80 %	86 %

В малко, продължаващо, отворено пилотно клинично проучване при пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия, лекувани с комбинация от абакавир, ламивудин, зидовудин и ефавиренц, процентът на пациентите с неоткриваемо вирусно натоварване (≤ 400 копия/ml) е бил около 90 %, от които 80 % с < 50 копия/ml след 24 седмици лечение.

Понастоящем липсват данни за приложение на Trizivir при пациенти, които са лекувани интензивно с антиретровирусни агенти, при пациенти, неповлияли се от други терапии или пациенти с напреднало заболяване (CD4 клетки < 50 клетки/mm³).

Степента на отговор към тази нуклеозидна комбинация при пациенти, които са лекувани интензивно с антиретровирусни агенти ще зависи от вида и продължителността на предишната терапия, която може да е селектирала HIV-1 варианти с кръстосана резистентност към абакавир, ламивудин и зидовудин.

Данните за ефикасност и безопасност на Trizivir, прилаган едновременно с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или протеазни инхибитори, засега са недостатъчни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием абакавир, ламивудин и зидовудин се резорбират бързо и в голяма степен в стомашно-чревния тракт. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на абакавир, ламивудин и зидовудин при възрастни е около 83 %, 80-85 % и 60-70 % съответно.

При фармакокинетично проучване с HIV-1 инфектирани пациенти, равновесните фармакокинетични параметри за абакавир, ламивудин и зидовудин са подобни, независимо дали се приема Trizivir или комбинация от зидовудин/ламивудин и абакавир и също са подобни

на тези стойности, получени при проучването за биоеквивалентност на Trizivir върху здрави доброволци.

Проучване за биоеквивалентност сравнява Trizivir с абакавир 300 mg, ламивудин 150 mg и зидовудин 300 mg, приети заедно. Проучван е също и ефектът на храната върху скоростта и степента на резорбцията. Установено е, че Trizivir е биоеквивалентен на абакавир 300 mg, ламивудин 150 mg и зидовудин 300 mg, приети като отделни таблетки по отношение на $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} . Храната намалява скоростта на резорбция на Trizivir (слабо снижаване на C_{max} (средно 18-32 %) и повишаване на t_{max} (с около 1 час)), но не и степента на резорбция ($AUC_{0-\infty}$). Тези промени не се считат за клинично значими и затова не се препоръчват ограничения по отношение на храната по време на приема на Trizivir.

При прием на Trizivir в терапевтични дози (една таблетка два пъти дневно) стойностите на средното равновесно (CV) C_{max} на абакавир, ламивудин и зидовудин в плазмата са съответно 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) и 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %). Съответстващите стойности за C_{min} не могат да бъдат установени за абакавир и са 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) за ламивудин и 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %) за зидовудин. Средните стойности (CV) на AUC за абакавир, ламивудин и зидовудин при дозов интервал от 12 часа са съответно 6,39 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %), 5,73 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %) и 1,50 $\mu\text{g.h/ml}$ (47 %).

Умерено увеличаване на C_{max} (28 %) е установено за зидовудин, приеман с ламивудин, но общата експозиция (AUC) не се повлиява значително. Зидовудин не влияе върху фармакокинетиката на ламивудин. Установен е ефект на абакавир върху зидовудин (снижаване на C_{max} с 20 %) и върху ламивудин (снижаване на C_{max} с 35 %).

Разпределение

В клинични проучвания след интравенозно приложение на абакавир, ламивудин и зидовудин средният приблизителен обем на разпределение е съответно 0,8, 1,3 и 1,6 l/kg. Ламивудин има линейна фармакокинетика над терапевтичния дозов обхват и се свързва слабо с основния плазмен протеин албумин (< 36 % серумен албумин *in vitro*). Зидовудин се свързва с плазмените протеини в 34 % до 38 %. *In vitro* проучвания за свързването на абакавир с плазмените протеини показват слабо до средно (~ 49 %) протеинно свързване при лечение с терапевтични дози. Това показва слаба вероятност за конкурентни взаимодействия с други лекарствени продукти за мястото на свързване с плазмените протеини.

Не се очакват конкурентни взаимодействия за мястото на свързване с плазмените протеини при прием на Trizivir.

Данните показват, че абакавир, ламивудин и зидовудин преминават в централната нервна система и достигат цереброспиналната течност. Средните съотношения ликворна/серумна концентрация на ламивудин и зидовудин 2-4 часа след перорално приложение са съответно около 0,12 и 0,5. Действителната степен на преминаване на ламивудин в централната нервна система и връзката с клиничната му ефикасност не е изяснена.

Проучвания с абакавир показват съотношение между AUC в цереброспинална течност към плазма между 30 и 44 %. При прием на абакавир в доза от 600 mg два пъти дневно са наблюдавани стойности на пиковите концентрации 9 пъти по-големи от IC_{50} на абакавир, т.е. 0,08 $\mu\text{g/ml}$ или 0,26 μM .

Биотрансформация

Метаболизирането на ламивудин е второстепенен път на елиминиране. Ламивудин се елиминира основно чрез бъбречна екскреция на непроменен ламивудин. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска поради малката степен на чернодробен метаболизъм (5-10 %) и слабо свързване с плазмените протеини.

Основният метаболит на зидовудин в плазмата и урината е 5`-глюкуронидът, представляващ около 50-80 % от приложената доза, като той се елиминира чрез бъбречна екскреция. След интравенозно приложение на зидовудин е установен метаболит 3`-амино-3`-деокситимидин.

Абакавир се метаболизира основно в черния дроб, като около 2 % от приетата доза се екскретира през бъбреците непроменена. Основните пътища на метаболизъм при човека са с участието на алкохолдеhidрогеназа и чрез глюкурониране, като се образува 5`-карбоксилова киселина и 5`-глюкуронид, които представляват около 66 % от дозата екскретирана в урината.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на ламивудин е 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 l/h/kg, с предимно бъбречно елиминиране (> 70 %) чрез системата на органичен катионен транспорт. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че бъбречната дисфункция повлиява елиминирането на ламивудин. При пациенти с креатининов клирънс ≤ 50 ml/min е необходимо дозата да бъде намалена (вж. точка 4.2).

В проучвания с интравенозно приложение на зидовудин средният терминален плазмен полуживот е бил 1,1 часа, а средният системен клирънс 1,6 l/h/kg. Бъбречният клирънс на зидовудин се очаква да бъде 0,34 l/h/kg и показва гломерулна филтрация и активна тубулна секреция чрез бъбреците. Концентрациите на зидовудин са повишени при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност.

Средното време на полуживот за абакавир е около 1,5 часа. Не се установява клинично значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир става главно чрез метаболизиране в черния дроб и последващо екскретиране на метаболитите основно в урината. Метаболитите и непромененият абакавир в урината представляват около 83 % от приетата доза, а останалото количество се елиминира с фецеса.

Специални популации пациенти

Чернодробно увреждане

Съществуват фармакокинетични данни за абакавир, ламивудин и зидовудин самостоятелно. Ограничени данни при пациенти с цироза дават основание да се предполага кумулиране на зидовудин при пациенти с чернодробно увреждане поради намалено глюкурониране. Данни при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се променя значително от чернодробната дисфункция.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6), приемали единична доза от 600 mg; медианата (диапазон) на стойността на AUC е 24,1 (10,4 до 54,8) ug.h/ml. Резултатите показват, че е налице средно (90% CI) увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи окончателна препоръка относно намаляване на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане поради значителна вариабилност на експозицията на абакавир при тази група пациенти. Въз основа на данните, получени с абакавир, Trizivir не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Установеният елиминационен полуживот на ламивудин е от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 l/h/kg, предимно през бъбреците (> 70 %) чрез системата на органичен катионен транспорт. Проведени проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че бъбречната дисфункция влияе върху елиминирането на ламивудин.

При проучвания, проведени при интравенозно приложение на зидовудин е установен среден терминален плазмен полуживот 1,1 часа и среден системен клирънс 1,6 l/h/kg. Бъбречният клирънс на зидовудин се предполага да бъде 0,34 l/h/kg и показва гломерулна филтрация и активна тубулна секреция в бъбреците. При пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност концентрациите на зидовудин са повишени.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Около 2 % от приетата доза абакавир се екскретира непроменена с урината. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти със запазена бъбречна функция и следователно не се налага намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Препоръчва се приложение на абакавир, ламивудин и зидовудин поотделно при пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), тъй като може да се наложи промяна в дозата на ламивудин и зидовудин. Trizivir е противопоказан за употреба при пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст: Няма фармакокинетични данни при пациенти над 65 годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за приложение на комбинацията от абакавир, ламивудин и зидовудин при животни. Клинично значимите токсикологични ефекти на тези три лекарствени продукта са анемия, неутропения и левкопения.

Мутагенност и канцерогенност

Не се установява мутагенност на абакавир, ламивудин и зидовудин при бактериалните тестове, но подобно на други нуклеозидни аналози, те инхибират клетъчната ДНК репликация в *in vitro* тестове при бозайници, като например при тест с миши лимфом.

В *in vivo* проучвания при дози, водещи до плазмени концентрации 40-50 пъти по-високи от клинични плазмени нива, не се установява генотоксична активност, причинена от ламивудин. Зидовудин показва кластогенни ефекти при микронуклеус тест с многократна перорална доза при мишки и плъхове. Установена е повишена честота на хромозомни счупвания в периферни лимфоцити от пациенти със СПИН, лекувани със зидовудин.

Пилотно проучване е показало, че зидовудин се инкорпорира в ядрената ДНК на левкоцитите при възрастни, включително бременни жени, приемащи зидовудин за лечение на инфекция с HIV-1 или за предпазване от вирусна трансмисия от майката към детето. Зидовудин се инкорпорира и в ДНК на левкоцити от кръв на пъпната връв при новородени от майки, лекувани със зидовудин. Проведено е проучване на трансплацентарната генотоксичност при маймуни, сравняващо ефектите на приложен самостоятелно зидовудин и комбинация от зидовудин и ламивудин при експозиция, еквивалентна на тази при хората. Проучването е показало, че фетусите, подложени *in utero* на действието на комбинацията, са с повишено ниво на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК при множество от органите им. При тях е наблюдавано и по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение с фетусите, подложени само на действието на зидовудин. Клиничното значение на тези факти не е изяснено.

При високи концентрации абакавир притежава слаб потенциал за увреждане на хромозомите в условия *in vitro* и *in vivo*, ето защо при човека трябва да се прецени потенциалния риск спрямо очакваните ползи от лечението.

Не е проучван канцерогенният потенциал на комбинацията абакавир, ламивудин и зидовудин. При проведени продължителни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки, ламивудин не е показал канцерогенен потенциал. При проучвания върху мишки и плъхове с перорален прием на зидовудин са установени късно развиващи се вагинални епителни тумори.

Последващо интравагинално проучване на канцерогенността е потвърдило хипотезата, че вагиналните тумори се дължат на продължителната локална експозиция на вагиналният епител на гризачите на високи концентрации неметаболизиран зидовудин в урината. Развитие на друг тип зидовудин - свързани тумори не се установява при двата пола в двата вида.

В допълнение са проведени две трансплацентарни проучвания при мишки по отношение на канцерогенезата. Според едно от тях, проведено от US National Cancer Institute, зидовудин е прилаган в максимално поносими дози върху бременни мишки от 12 до 18 гестационен ден. При поколението, подложено на най-високата доза (420 mg/kg телесна маса), една година след раждането се установява нарастване честотата на туморите в белия дроб, черния дроб и женската полова система.

При второ проучване, на мишки е прилаган зидовудин за 24 месеца в дози до 40 mg/kg, като експозицията е започнала пренатално от 10 гестационен ден. Свързаните с лечението находки са ограничени до късно развиващи се епителни вагинални тумори, настъпващи по същото време и в същата честота, както и при стандартното перорално проучване за канцерогенност. Това второ проучване показва, че зидовудин не действа като трансплацентарен канцерогенен фактор.

Заключението е, че повишаването на честотата на туморите при първото проучване за трансплацентарна канцерогенност представлява хипотетичен риск, поради което той трябва да бъде преценен спрямо доказаната терапевтична полза. Проучвания за канцерогенност при перорално приложение на абакавир при мишки и плъхове е показало повишаване на случаите със злокачествени и доброкачествени тумори. Наблюдавани са злокачествени тумори на препуциалната жлеза при мъжките индивиди и на клиторната жлеза при женските индивиди от двата вида, на щитовидната жлеза при мъжките плъхове и на черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожието при женските плъхове.

Повечето от тези тумори са наблюдавани при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при плъхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза при мишки, чието развитие е наблюдавано при доза от 110 mg/kg. Системната експозиция без канцерогенен ефект при мишки и плъхове е 3-7 пъти по-голяма от системната експозиция при хора по време на терапията.

Въпреки че клиничното значение на тези резултати при човека не е известно, тези данни предполагат, че при хората потенциалната клинична полза превишава карциногенния риск.

Токсичност след многократно приложение

В токсикологични изследвания се установява, че абакавир води до увеличаване теглото на черния дроб при плъхове и маймуни. Клиничното значение на този факт не е установено. Няма доказателства от клинични изпитвания, че абакавир е хепатотоксичен. При човека не е установена автоиндукция на метаболизма на абакавир или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб, причинена от абакавир.

При прилагане на абакавир за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и плъхове е наблюдавана лекостепенна миокардна дегенерация. Системната експозиция се е равнявала на 7 до 24 пъти от очакваната системна експозиция при хората. Клиничното значение на тази находка не е установено.

Репродуктивна токсикология

При проведени проучвания върху животни е установено, че ламивудин не е тератогенен, но има данни за увеличаване на ранната ембрионална смърт при зайци при относително ниска системна експозиция, сравнима с тази достигната при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове, дори при много висока системна експозиция.

Зидовудин има подобен ефект при двата вида, но само при много висока системна експозиция. Зидовудин в дози, токсични за майката, приложен върху плъхове по време на органогенезата, е довел до повишаване на честотата на малформациите, но при по-ниски дози не са наблюдавани фетални аномалии.

Абакавир показва токсичност върху развитието на ембриона и фетуса при плъхове, но не и при зайци. Находките включват намалено фетално телесно тегло, едем на фетуса и повишаване на скелетните вариации/малформации, ранна интраутеринна смъртност и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи за тератогенния потенциал на абакавир.

Проведено репродуктивно проучване при плъхове не установява влияние на абакавир върху женския или мъжкия фертилитет. Установено е, че зидовудин не влияе върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

микrokристална целулоза,
натриев нишестен гликолат (тип А),
магнезиев стеарат.

Таблетна обвивка:

Опадрай зелено 03B11434, съдържащо: хипромелоза, титанов диоксид, полиетилен гликол, индиго кармин алуминиев лак, жълт железен оксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Trizivir таблетки са опаковани в непрозрачни бели PCTFE/PVC-Al блистерни опаковки, PVC/PCTFE /PVC-Al/хартия блистерни опаковки от фолио, защитени от отваряне от деца, съдържащи 60 таблетки или HDPE бутилки, защитени от отваряне от деца, съдържащи 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/156/002 – непрозрачна бяла РСТФЕ/РВС-А1 блистерна опаковка (60 таблетки)
EU/1/00/156/003 – опаковка, съдържаща бутилка (60 таблетки)
EU/1/00/156/004 – РВС/РСТФЕ/РВС-А1/Хартия блистерна опаковка от фолио, защитена от отваряне от деца (60 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 2 януари 2001

Дата на последно подновяване: 2 януари 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG 12 0DJ, Великобритания

Или

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Полша

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

ПУР на ЕС за продуктите, съдържащи абакавир (Ziagen, Kivexa и Trizivir) включва следния план за минимизиране на риска по отношение на реакцията на свръхчувствителност към абакавир (ABC HSR), която е важен установен риск:

Проблем с безопасността	Свръхчувствителност към абакавир (ABC) (включително риск от понижена клинична бдителност за ABC HSR, след скрининг за HLA-B*5701).
Рутинни дейности за минимизиране на риска	КХП на ЕС предоставя детайлна информация и съвети по отношение на ABC HSR
Допълнителни дейности за минимизиране на риска	Цел и обосновка: Повишаване на разбирането и познаването за ABC HSR.
	Предложени действия: Предоставяне на актуализирани учебни материали за ABC HSR на медицинските специалисти в държавите, в които ПРУ има разрешение за употреба за ABC.
	Критерии за верифициране на успеха на предложените дейности за минимизиране на риска: Имплементирането на учебната програма ще се проследява от ПРУ чрез одитиране.
	Предложен период за проверка: Материалите ще се преглеждат ежегодно.

Обучителна програма за ABC HSR е в сила от първото одобрение на ABC като единствен активен продукт, ZIAGEN (САЩ декември 1998, ЕС юли 1999).

Ключови елементи, включени в учебните материали за повишаване на разбирането и познаването на ABC HSR и за разширяване на информацията, която вече е включена в настоящата одобрена в ЕС КХП:

1. Диагноза на реакция на свръхчувствителност към абакавир

Основните симптоми, свързани със ABC HSR са висока температура (~80%), обрив (~70%), гастроинтестинални симптоми (>50%) като гадене, коремни болки, повръщане и диария, общо неразположение, умора и главоболие (~50%) и други симптоми (~30%) като респираторни, лигавични и мускулно-скелетни симптоми.

Въз основа на това, пациентите се съветват незабавно да се свържат с лекуващия си лекар, за да се прецени дали трябва да преустановят приема на абакавир, ако има:

- наличие на кожен обрив; ИЛИ
- развитие на 1 или повече симптоми от най-малко 2 от следните групи:
 - висока температура
 - задух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, или диария, или коремна болка
 - прекомерна уморемост или болки, или общо неразположение

2. Фармакогенетично изследване

HLA-B*5701 е единственият установен фармакогенетичен маркер, който е свързан с клинична диагноза на ABC HSR. Все пак, някои пациенти със съмнения за ABC HSR може да нямат HLA-B*5701 алел.

Преди започване на терапия с абакавир, клиницистите трябва да направят скрининг за HLA-B*5701. HLA-B*5701 статусът трябва винаги да бъде документиран и разяснен на пациента преди започване на терапия. Клиничната диагноза на суспектна свръхчувствителност

към абакавир остава основна за определяне на клиничното поведение. HLA-B*5701 скринингът за риск от свръхчувствителност към абакавир не трябва никога да заменя нужната клинична бдителност и контрола на пациентите при хора на лечение с абакавир. Ако не може да се изключи свръхчувствителност към абакавир, абакавир трябва да се спре завинаги, независимо от резултатите от скрининга за HLA-B*5701. Препоръчва се също скрининг преди повторно започване на лечение с абакавир при пациенти с неизвестен HLA-B*5701 статус, които в миналото са имали поносимост към абакавир.

3. Лечение на реакция на свръхчувствителност към абакавир

Независимо какъв е HLA-B*5701 статуса, пациенти, които са диагностицирани с реакция на свръхчувствителност, трябва незабавно да спрат приема на абакавир. Симптомите могат да се появят по всяко време на лечението с абакавир, но обикновено настъпват през първите 6 седмици на терапията. Забавянето на спирането на лечението с абакавир след настъпването на свръхчувствителност, може да доведе до незабавна и животозастрашаваща реакция. След спиране на абакавир, симптомите на реакцията трябва да се лекуват според местния стандарт за грижа. Повторно започване на лечението с абакавир може да доведе до по-бърза и по-тежка реакция, която може да е фатална. Поради това, повторно започване на терапия с абакавир е противопоказано.

4. Клинични случаи на свръхчувствителност

Обучителният материал включва 3 примера за клинични случаи, за да покаже различните клинични сценарии и тяхното овладяване.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРЕН КАРТОН x 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин/зидовудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа:
абакавир 300 mg (под формата на сулфат)
ламивудин 150 mg
зидовудин 300 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Откъснете приложената Сигнална карта, съдържаща важна информация за безопасността на лекарството

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

“Откъснете тук” (с прикачената Сигнална карта)

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/156/002 непрозрачно PCTFE/PVC-AI
EU/1/00/156/004 защитено от отваряне от деца фолио PVC/PCTFE/PVC-AI/Хартия

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trizivir

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР x 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg таблетки
абакавир/ламивудин/зидовудин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОН НА БУТИЛКАТА x 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин/зидовудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа:
абакавир 300 mg (под формата на сулфат)
ламивудин 150 mg
зидовудин 300 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Откъснете приложената Сигнална карта, съдържаща важна информация за безопасността на лекарството

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

“Откъснете тук” (с прикачената Сигнална карта)

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/156/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

trizivir

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА x 60 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин/зидовудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа:
абакавир 300 mg (под формата на сулфат)
ламивудин 150 mg
зидовудин 300 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/156/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

СИГНАЛНА КАРТА ЗА TRIZIVIR ТАБЛЕТКИ
(блистерна опаковка или опаковка, съдържаща бутилка)

СТРАНА 1

<p>ВАЖНО! – СИГНАЛНА КАРТА TRIZIVIR (абакавир сулфат / ламивудин / зидовудин) таблетки Носете тази карта постоянно с Вас</p>
--

Тъй като Trizivir съдържа абакавир някои пациенти, приемащи Trizivir, може да развият реакция на свръхчувствителност (тежка алергична реакция), която **може да бъде опасна за живота**, ако лечението с Trizivir продължи. **НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР, за да ви консултира дали да спрете приема на Trizivir, ако:**

- 1) **получите кожен обрив ИЛИ**
- 2) **се появят един или повече симптоми от най-малко ДВЕ от следните групи**
 - повишена температура
 - недостиг на въздух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, или диария, или болка в корема
 - тежка умора или болка, или чувство на обща отпадналост

Ако веднъж сте прекратили приема на Trizivir поради тази реакция **НИКОГА НЕ ТРЯБВА** да започвате отново лечение с Trizivir или с някое друго лекарство, съдържащо абакавир (**Kivexa, Ziagen или Triumeq**), защото **в рамките на часове** може да настъпи опасно за живота спадане на кръвното налягане или смърт.

(виж обратната страна на картата)

СТРАНА 2

Трябва незабавно да се обадите на Вашия лекар, ако мислите, че развивате реакция на свръхчувствителност към Trizivir. Запишете по-долу името и телефона на Вашия лекуващ лекар.

Д-р

Тел.:

Ако не може да се свържете с лекуващия лекар, незабавно потърсете друга медицинска помощ (обадете се на Бърза помощ или отидете в най-близката болница).

За получаване на обща информация за Trizivir се свържете с (тук ще бъдат посочени името и телефонния номер на местната компания)

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg филмирани таблетки

абакавир/ламивудин/зидовудин
(abacavir/lamivudine/zidovudine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- **Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.**

ВАЖНО — Реакции на свръхчувствителност

Trizivir съдържа абакавир (което е активно вещество също в лекарства като **Kivexa, Triumeq** и **Ziagen**). Някои пациенти, които приемат абакавир, развиват **реакция на свръхчувствителност** (сериозна алергична реакция), която може да бъде животозастрашаваща, ако те продължат да приемат продукти, съдържащи абакавир.

Трябва внимателно да прочетете цялата информация в ограденото поле „Реакции на свръхчувствителност” в точка 4 на листовката.

В опаковката на Trizivir се прилага **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителността към абакавир. **Откъснете тази карта и я носете с Вас постоянно.**

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trizivir и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Trizivir
3. Как да приемате Trizivir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trizivir
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trizivir и за какво се използва

Trizivir се използва за лечение на ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция при възрастни.

Trizivir съдържа три активни съставки, които се използват за лечение на ХИВ инфекция: абакавир, ламивудин и зидовудин. Тези три съставки принадлежат към група лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Trizivir помага да контролирате състоянието си. Trizivir не излекува ХИВ инфекцията; той намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Това помага на организма Ви да повиши броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които играят важна роля за подпомагане на Вашето тяло в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Trizivir по един и същи начин. Вашият лекуващ лекар ще проследява ефикасността на лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Trizivir

Не приемайте Trizivir:

- ако сте **алергични** (*свръхчувствителни*) към абакавир (или към някое друго лекарство, съдържащо абакавир — **Kivexa, Triumeq** или **Ziagen**), ламивудин или зидовудин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (*изброени в точка 6*)

Прочетете внимателно цялата информация за реакциите на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.

- ако имате **тежки бъбречни проблеми**
- ако имате **много нисък брой на червените кръвни клетки** (*анемия*) или **много нисък брой на белите кръвни клетки** (*неутропения*).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Trizivir

При някои хора, приемащи Trizivir, рискът от сериозни нежелани реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако имате умерено или тежко чернодробно заболяване
- ако някога сте имали **чернодробно заболяване**, включително хепатит В и С (ако страдате от хепатит В, не спирайте приема на Trizivir, без да сте се посъветвали с Вашия лекуващ лекар, тъй като хепатитът Ви може да се прояви отново)
- ако сте с голямо **наднормено тегло** (особено ако сте жена)

Обсъдете с Вашия лекар преди да използвате Trizivir, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас.

Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4 за повече информация.**

Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Дори пациенти, които нямат HLA-B*5701 ген, могат все пак да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция). **Прочетете внимателно цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.**

Риск от сърдечен удар

Не може да се изключи вероятността абакавир да е свързан с увеличен риск от сърдечен удар.

Уведомете Вашия лекар, ако имате проблеми със сърцето, пушите или страдате от заболяване, което увеличава риска от сърдечно заболяване като високо кръвно налягане и диабет. Не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат Trizivir, развиват други заболявания, които могат да бъдат сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за да следите внимателно за появата им, докато приемате Trizivir.

Прочетете информацията „Други възможни нежелани ефекти на Trizivir” в точка 4 на тази листовка.

Пазете другите хора

ХИВ инфекцията се предава чрез сексуален контакт с човек, който е инфектиран, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекции). Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Други лекарства и Trizivir

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение с Trizivir.

Следните лекарства не трябва да се приемат едновременно с Trizivir:

- ставудин или емтрицитабин, които се използват за лечение на **ХИВ инфекция**
 - други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин, които се използват за лечение на **ХИВ инфекция** или на **хепатит В инфекция**
 - рибавирин или инжекции от ганцикловир, които се използват за лечение на **вирусни инфекции**
 - високи дози от антибиотика **ко-тримоксазол**.
 - кладрибин, използван за лечение на **косматоκληтъчна левкемия**.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

Приемът на някои лекарства може да повиши риска от развитие на нежелани реакции от Trizivir, или да направи реакциите по-тежки

Такива лекарства са:

- натриев валпроат, който се използва за лечение на **епилепсия**
 - интерферон, който се използва за лечение на **вирусни инфекции**
 - пириметамин, който се използва за лечение на **малария** и други паразитни инфекции
 - дапсон, който се използва за предпазване от **пневмония** и за лечение на кожни инфекции
 - флуконазол или флуцитозин, които се използват за лечение на **гъбични инфекции** като **инфекция с кандида**
 - пентамидин или атоваквон, които се използват за лечение на паразитни инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана пневмоцистна пневмония (PCP))
 - амфотерицин или ко-тримоксазол, които се използват за лечение на **гъбични и бактериални инфекции**
 - пробеницид, който се използва за лечение на **подагра** и подобни заболявания, както и с някои антибиотици, за да подобри ефекта им
 - **метадон**, който се използва като **заместител на хероина**
 - винкристин, винбластин или доксорубицин, които се използват за лечение на **рак**.
- Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от посочените по-горе лекарства.

Някои лекарства взаимодействат с Trizivir

Такива лекарства са:

- **кларитромицин**, антибиотик
Ако приемате кларитромицин, приемете дозата най-малко 2 часа преди или след като сте приели Trizivir.
- **фенитоин**, който се използва за лечение на **епилепсия**.
Уведомете Вашия лекар, ако приемате фенитоин. Може да се наложи Вашият лекуващ лекар да Ви проследява, докато приемате Trizivir.
- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи **сорбитол и други захарни алкохоли** (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно.
Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства.

Метадон и Trizivir

Абакавир повишава скоростта на отстраняване на метадон от организма. Ако приемате метадон, лекарят ще Ви прегледа за симптоми на прекъсване. Може да се наложи промяна на дозата на метадона.

Бременност

Ако сте бременна, забременеете или планирате да забременеете, обсъдете с Вашия лекар рисковете и ползите за Вас и Вашето бебе от приема на Trizivir по време на Вашата бременност.

Trizivir и подобните на него лекарства могат да причинят нежелани ефекти при неродените бебета.

Ако по време на бременността сте приемали Trizivir, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене

ХИВ-позитивните жени не трябва да кърмят, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Малко количество от съставките на Trizivir може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите:

Незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни от Trizivir или да се появят други нежелани реакции, които да намалят вниманието Ви.

Не шофирайте и не работете с машини, освен ако не се чувствате добре.

3. Как да приемате Trizivir

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекуващ лекар или фармацевт.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Trizivir без консултация с лекаря.

Каква доза да приемате

Обичайната доза на Trizivir за възрастни е една таблетка два пъти дневно.

Приемайте таблетките по едно и също време, като оставяте приблизително 12 часа между приема на всяка таблетка.

Поглъщайте таблетките цели, с малко вода. Trizivir може да се приема със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Trizivir

Ако по случайност сте приели повече от необходимата доза Trizivir, уведомете Вашия лекар или фармацевт или се обадете на Бърза помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Trizivir

Ако пропуснете да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Важно е да приемате Trizivir редовно, тъй като при нередовен прием на лекарството, то може да не продължи да действа срещу ХИВ инфекцията и се повишава вероятността за развитие на реакция на свръхчувствителност.

Ако сте спрели приема на Trizivir

Ако сте спрели приема на Trizivir поради някаква причина — особено ако мислите, че имате

нежелани реакции или поради друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекуващ лекар преди да възобновите приема на лекарството. Вашият лекар ще провери дали симптомите Ви са свързани с реакция на свръхчувствителност и ако реши, че са, **ще Ви каже никога повече да не приемате Trizivir или което и да е друго лекарство, съдържащо абакавир (Kivexa, Triumeq или Ziagen).** Изключително важно е да следвате този съвет.

Ако Вашият лекар Ви посъветва да възобновите приема на Trizivir, може да се наложи да приемете първите дози на такова място, където ще можете да получите незабавна медицинска помощ, ако имате нужда от такава.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Лечението с Trizivir често причинява загуба на мастна тъкан по краката, ръцете и лицето (липоатрофия). Тази загуба на мастна тъкан не е напълно обратима след преустановяване на лечението със зидовудин. Вашият лекар ще проследява за симптоми на липоатрофия. Кажете на Вашия лекар, ако забележите загуба на мастна тъкан по краката, ръцете или лицето си. При настъпване на тези признаци, лечението с Trizivir трябва да се преустанови и да Ви се назначи друго лечение за ХИВ.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение на ХИВ инфекция, не винаги може да се определи дали определен симптом е нежелана реакция при употребата на Trizivir или други лекарства, които приемате по същото време, или е проява на ХИВ инфекцията. **Затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Дори пациенти, които нямат ген HLA-B*5701, могат да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция), която е описана в тази листовка в раздела „Реакции на свръхчувствителност“.

Много е важно, да прочетете и да разберете информацията за тази сериозна реакция.

Освен нежеланите реакции от приема на Trizivir, изброени по-долу, по време на лечението могат да се развият и други заболявания.

Важно е да прочетете информацията в частта „Други възможни нежелани реакции на Trizivir“ в тази листовка.

Реакции на свръхчувствителност

Trizivir съдържа абакавир (активното вещество и в **Kivexa, Triumeq и Ziagen**).

Абакавир може да причини тежка алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Тези реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при хора, приемащи лекарства, които съдържат абакавир.

Кой получава тези реакции?

Всеки, който приема Trizivir, може да развие реакция на свръхчувствителност към абакавир, която може да е животозастрашаваща, ако продължи да приема Trizivir.

Вероятността да развиете такава реакция е по-голяма, ако имате ген, наречен **HLA-B*5701** (но може да развиете реакция и без да имате този ген). Преди да започнете да приемате Trizivir, трябва да Ви бъде направено изследване за този ген. **Ако знаете, че имате този ген, уведомете**

Вашият лекар, преди да започнете приема на Trizivir.

В клинично проучване около 3 до 4 на всеки 100 пациенти, лекувани с абакавир, които не са имали ген HLA-B*5701, са развили реакция на свръхчувствителност.

Какви са симптомите?

Най-честите симптоми са:

- **треска** (висока температура) и **кожен обрив**.

Други чести симптоми са:

- гадене, повръщане, диария, коремна (стомашна) болка, тежка умора.

Други симптоми включват:

Болки в ставите или мускулите, подуване на шията, задух, възпалено гърло, кашлица, пристъпи на главоболие, възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата, понижено кръвно налягане, изтръпване или мравучкане на ръцете или краката.

Кога се развиват тези реакции?

Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят по всяко време, докато приемате Trizivir, но най-често се появяват през първите 6 седмици от лечението.

Незабавно се свържете с Вашият лекар:

- 1 ако получите кожен обрив ИЛИ**
- 2 ако получите симптоми от най-малко 2 от следните групи:**
 - втрисане
 - задух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, диария или коремна болка
 - тежка умора или болки, или общо неразположение.

Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Trizivir.

Ако сте спрели приема на Trizivir

Ако сте спрели приема на Trizivir поради реакция на свръхчувствителност, **НИКОГА ОТНОВО не трябва да приемате Trizivir, или друго лекарство, което съдържа абакавир (Kivexa, Triumeq или Ziagen)**. Ако го направите, в рамките на часове може да настъпи опасно спадане на кръвното Ви налягане, което да доведе до смърт.

Ако сте спрели приема на Trizivir поради някаква причина - особено ако мислите, че развивате нежелани реакции или защото имате друго заболяване:

Консултирайте с Вашият лекар, преди да започнете да приемате лекарството отново.

Вашият лекар ще прецени дали симптомите се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят сметне, че те може да са свързани, **ще Ви каже никога повече да не приемате Trizivir или друго лекарство, съдържащо абакавир (Kivexa, Triumeq или Ziagen)**. Важно е да следвате този съвет.

Понякога реакции на свръхчувствителност се развиват при хора, които отново започват прием на лекарства, съдържащи абакавир и които са имали само един симптом от сигналната карта, преди да спрат лечението.

Много рядко пациенти, които в миналото са приемали лекарства, съдържащи абакавир, без никакви симптоми на свръхчувствителност, развиват реакция на свръхчувствителност, когато започнат отново да приемат тези лекарства.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приема на Trizivir, може да се наложи да приемате Вашите първи дози на място, където ще имате бърз достъп до медицински грижи при нужда.

Ако сте свръхчувствителни към Trizivir, върнете всички неизползвани таблетки Trizivir за безопасно изхвърляне. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет. Опаковката на Trizivir включва **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за реакциите на свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете с Вас.**

Много чести нежелани реакции

Такива, които могат да се наблюдават при **повече от 1 на 10** пациенти:

- главоболие
- гадене.

Чести нежелани реакции

Такива, които могат да се наблюдават при **до 1 на 10** пациенти:

- реакция на свръхчувствителност
- повръщане
- диария
- стомашни болки
- загуба на апетит
- замаяност
- уморяемост, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- общо чувство за отпадналост
- трудно заспиване (*безсъние*)
- мускулна болка и дискомфорт
- ставна болка
- кашлица
- раздразнен нос или хрема
- кожен обрив
- косопад.

Чести нежелани реакции, които могат да се установят чрез кръвни тестове са:

- понижен брой на червените кръвни клетки (*анемия*) или на белите кръвни клетки (*неутропения или левкопения*)
- повишаване на нивата на чернодробните ензими
- повишено ниво на *билирубин* в кръвта (вещество, което се произвежда в черния дроб), от което кожата Ви може да изглежда жълта.

Нечести нежелани реакции

Такива, които могат да се наблюдават при **до 1 на 100** пациенти:

- задъханост
- газове (*флатуленция*)
- сърбеж
- мускулна слабост.

Нечеста нежелана реакция, която може да се установи в кръвни тестове, е:

- понижаване на броя на клетките, свързани със съсирването на кръвта (тромбоцитопения) или понижаване на броя на всичките кръвни клетки (*панцитопения*).

Редки нежелани реакции

Такива, които могат да се наблюдават при **до 1 на 1 000** пациенти:

- чернодробни увреждания като жълтеница, увеличен черен дроб, увеличаване на мазнините в черния дроб, възпаление (*хепатит*)
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта; *вижте следващата част „Други възможни нежелани реакции на Trizivir“*)

- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- болка в гърдите; заболяване на сърдечния мускул (*кардиомиопатия*)
- гърчове (конвулсии)
- депресия или безпокойство, неспособност за концентрация, сънливост
- нарушено храносмилане, нарушение на вкуса
- промени в цвета на ноктите, кожата или на кожата в устата
- грипозни симптоми - втрисане и потене
- изтръпване по кожата (мравучкане)
- чувство на слабост в крайниците
- разрушаване на мускулна тъкан
- вкочаненост
- по-често уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже.

Редки нежелани реакции, които могат да се наблюдават в кръвни тестове са:

- повишаване на нивата на ензим, наречен амилаза
- неспособност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*чиста аплазия на червените кръвни клетки*).

Много редки нежелани реакции

Такива, които могат да се наблюдават при до **1 на 10 000** пациенти:

- кожен обрив, който може да има мехурчета и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около нея) (*erythema multiforme*)
- широкоразпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Stevens–Johnson*), както и по-тежка форма на този обрив, при която има белене на повече от 30 % от кожата на тялото (*токсична епидермална некролиза*).

Незабавно се свържете с Вашия лекуващ лекар, ако забележите някой от тези симптоми.

Много рядка нежелана реакция, която може да се наблюдава в кръвни тестове, е:

- неспособност на костния мозък да произвежда нови червени или бели кръвни клетки (*апластична анемия*).

Ако развиете нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Други възможни нежелани реакции на Trizivir

Trizivir, може да доведе до развитието на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Симптоми на инфекция и възпаление

Стари инфекции могат да се появят отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат отслабена имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (опортюнистични инфекции) е по-голяма. Когато започнат лечение, тези хора може да забележат, че стари, скрити инфекции се развиват отново, причинявайки признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми на възпаление най-вероятно се дължат на засилването на имунната система, поради което организъмът започва да се бори с инфекциите. Симптомите обикновено включват **треска** и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане

В редки случаи, тъй като имунната система се засилва, тя може да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни нарушения*). Симптомите на автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на приема на лекарство за лечение на ХИВ инфекция. Симптомите могат да включват:

- палпитации (ускорен или неравномерен пулс) или тремор
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако получите симптоми на инфекция, докато приемате Trizivir:

Незабавно уведомете Вашия лекуващ лекар. Не приемайте други лекарства за инфекцията, без Вашият лекар да Ви е посъветвал за това.

Лактатната ацидоза е рядка, но сериозна нежелана реакция

При някои пациенти, които приемат Trizivir, се развива състояние, наречено лактатна ацидоза, заедно с увеличаване на черния дроб.

Лактатната ацидоза се причинява от натрупване на млечна киселина в тялото. Състоянието се наблюдава рядко и, ако се развие, обикновено е няколко месеца след началото на лечението. Лактатната ацидоза може да е животозастрашаваща, причинявайки недостатъчност на вътрешните органи.

Вероятността за развитие на лактатна ацидоза е по-голяма при пациенти с чернодробно заболяване и при хора с наднормено тегло, особено при жените.

Признаците на лактатна ацидоза включват:

- гадене, повръщане
- стомашна болка
- общо неразположение
- загуба на апетит, загуба на тегло
- дълбоко, бързо и затруднено дишане
- вкочаняване или слабост на крайниците.

По време на лечението Вашият лекар ще Ви проследява за признаци на лактатна ацидоза. Ако получите някой от изброените по-горе симптоми, или каквито и да било други симптоми, които Ви притесняват:

Възможно най-бързо се консултирайте с Вашия лекар.

Може да имате проблеми с костите

При някои хора на комбинирана терапия за ХИВ се развива състояние, наречено остеонекроза. При това състояние част от костната тъкан умира поради намаляване на кръвоснабдяването на костта. Вероятността пациентите да развият това състояние е по-голяма:

- ако са били на комбинирана терапия за продължителен период от време
- ако приемат също противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако приемат алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаци на остеонекроза са:

- скованост на ставите
- болка (особено в бедрата, коляното или рамото)
- трудност в движенията.

Ако забележите появата на някой от тези симптоми:

Уведомете Вашия лекар.

Други реакции могат да се проявят в кръвните изследвания

Trizivir може да доведе още до:

- повишени нива на млечната киселина в кръвта, което в редки случаи може да доведе до развитие на лактатна ацидоза.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trizivir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trizivir

Активните вещества във всяка филмирана таблетка Trizivir са 300 mg абакавир (под формата на сулфат), 150 mg ламивудин и 300 mg зидовудин.

Другите съставки в ядрото на таблетката са микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат и магнезиев стеарат. Обвивката на таблетката съдържа хипромелоза, титанов диоксид, полиетиленгликолат, индиго кармин алуминиев лак, жълт железен оксид.

Как изглежда Trizivir и какво съдържа опаковката

Trizivir филмирани таблетки са с надпис 'GX LL1' от едната страна. Таблетките са синьозелени, оформени като капсула, и се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 60 таблетки, или в бутилки, защитени от отваряне от деца, съдържащи 60 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

Производител: Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Великобритания

или

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189 , 60-322 Poznan, Полша.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>