

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje abacavirum 300 mg (jako abacaviri sulfas), lamivudinum 150 mg a zidovudinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrozelené potahované tablety ve tvaru tobolky s vyraženým označením „GX LL1“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Trizivir je indikován k léčbě dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV) (viz body 4.4 a 5.1). Tato fixní kombinace nahrazuje její tři složky (abakavir, lamivudin a zidovudin) užívané v podobných dávkách souběžně, ale odděleně. Doporučuje se, aby se na dobu prvních 6 až 8 týdnů léčba zahájila abakavirem, lamivudinem a zidovudinem aplikovanými odděleně (viz bod 4.4). Volba této fixní kombinace má být založena nejen na kritériích možné adherence, ale hlavně na očekávané účinnosti a očekávaných rizicích souvisejících s těmito třemi nukleosidovými analogy.

Průkaz přínosu přípravku Trizivir je založen hlavně na výsledcích studií uskutečněných u pacientů, jejichž onemocnění nebylo v pokročilém stádiu a kteří buď do té doby nebyli léčeni antiretrovirotiky, nebo byli po předchozí středně intenzivní antiretrovirové farmakoterapii. U pacientů s vysokou virovou zátěží (> 100 000 kopií/ml) je nutno volbu terapie obzvláště pečlivě uvážit (viz bod 5.1).

Obecně může být virologická suprese režimem obsahujícím tyto tři nukleosidy nižší než suprese dosažená pomocí jiné kombinované terapie, zejména terapie obsahující posílený proteázový inhibitor nebo nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. Proto se má o podání přípravku Trizivir uvažovat pouze za specifických okolností (např. při současné infekci tuberkulózou).

U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se má před zahájením léčby abakavirem provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B\*5701 (viz bod 4.4). Abakavir nemají užívat pacienti, u kterých je známo, že jsou nositeli alely HLA-B\*5701.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Terapii má předepisovat lékař, který má zkušenosti s léčením infekce HIV.

Doporučené dávkování přípravku Trizivir u dospělých (ve věku 18 let a více) je jedna tableta dvakrát denně.

Trizivir lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Je-li indikováno přerušení terapie jednou z léčivých látek obsažených v přípravku Trizivir, nebo je-li zapotřebí snížit dávku, jsou k dispozici samostatné přípravky abakaviru, lamivudinu a zidovudinu.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Zatímco dávkování abakaviru se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemusí upravovat, koncentrace lamivudinu a zidovudinu jsou u nich vlivem omezené clearance zvýšeny. Protože může být nutná úprava dávkování lamivudinu a zidovudinu, doporučuje se, aby léčba pacientů s poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min) byla vedena souběžnou aplikací samostatných přípravků abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. Lékaři se pak mají řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích. Trizivir se nemá podávat pacientům s terminálním onemocněním ledvin (viz body 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Abakavir je primárně metabolizován játry. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje Trizivir podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) je nutné pečlivé sledování včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Starší pacienti*

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje u pacientů nad 65 roků. Doporučuje se, aby pacientům této věkové skupiny byla věnována zvláštní péče s ohledem na věkově vázané změny, jako je pokles renální funkce a alterace hematologických parametrů.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Trizivir u dospívajících a dětí nebyly ještě stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Úpravy dávkování u pacientů s hematologickými nežádoucími reakcemi

Při poklesu hladiny hemoglobinu pod hodnotu 9 g/dl nebo 5,59 mmol/l nebo poklesu počtu neutrofilních leukocytů pod hodnotu  $1,0 \times 10^9/l$  může být nutné upravit dávkování zidovudinu (viz body 4.3 a 4.4). Protože takováto úprava dávkování u přípravku Trizivir není možná, měla by být v těchto případech léčba vedena souběžnou aplikací samostatných přípravků abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. Lékaři se pak mají řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

Pacienti s terminálním onemocněním ledvin.

Kvůli obsahu léčivé látky zidovudinu je Trizivir kontraindikován u pacientů s abnormálně nízkým počtem neutrofilů ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) nebo s abnormálně nízkými hladinami hemoglobinu ( $< 7,5$  g/dl čili 4,65 mmol/l) (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V tomto odstavci jsou zahrnuta zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření týkající se abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. Ke kombinovanému přípravku Trizivir se nevztahují jiná doplňková bezpečnostní opatření ani zvláštní upozornění.

**Hypersenzitivní reakce** (viz též bod 4.8)

Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8) charakterizovaných horečkou a/nebo vyrážkou s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Některé HSR pozorované u abakaviru byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny.

Riziko HSR způsobených abakavirem se vyskytuje zejména u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B\*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B\*5701.
- Léčba přípravkem Trizivir se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B\*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B\*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir (např. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Léčbu přípravkem Trizivir je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B\*5701, je-li podezření na HSR. Odložení ukončení léčby přípravkem Trizivir po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující reakci.
- Po ukončení léčby přípravkem Trizivir z důvodu podezření na HSR **se již nikdy nesmí znovu podat Trizivir ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir** (např. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem, je nutno poučit pacienty, u nichž se objevilo podezření na HSR, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Trizivir.
- Klinický popis HSR způsobených abakavirem

HSR na abakavir byly dobře charakterizovány během klinických studií i - postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu je 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**

Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a mohou být život ohrožující. Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

**Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.**

### Laktátová acidóza

Při používání zidovudinu byla hlášena laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater. Časné příznaky (symptomatická hyperlaktatemie) zahrnují benigní gastrointestinální příznaky (nauzeu, zvracení a bolest břicha), nespecifickou malátnost, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, respirační příznaky (rychlé a/nebo prohloubené dýchání) nebo neurologické příznaky (včetně motorické slabosti).

Laktátová acidóza má vysokou úmrtnost a může být spojována s pankreatitidou, jaterním nebo renálním selháním.

Obecně k vývoji laktátové acidózy dochází po několika málo nebo několika měsících léčby.

V případě symptomatické laktatemie a metabolické/laktátové acidózy, progredující hepatomegalie nebo rychle se zvyšujících hladin aminotransferáz má být léčba zidovudinem ukončena. .

Opatrnosti je třeba při podávání zidovudinu jakémukoli pacientovi (zejména obézní ženě) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory onemocnění jater a steatózy jater (včetně některých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti současně infikovaní hepatitidou C a léčení alfa interferonem a ribavirinem představují zvláštní riziko.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutno důkladně sledovat.

### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

### Lipoatrofie

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, což se váže k mitochondriální toxicitě. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou spojeny s kumulující se expozicí. Tento úbytek tuku, který je nejvýraznější v obličejí, na končetinách a na hýždích, nemusí být při přechodu na léčbu bez zidovudinu reverzibilní. U pacientů je nutno při léčbě zidovudinem a léčivými přípravky obsahujícími zidovudin (Combivir a Trizivir) pravidelně hodnotit příznaky lipoatrofie. Při podezření na vývoj lipoatrofie je léčbu nutno změnit na jiný režim.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Hematologické nežádoucí reakce

U pacientů užívajících zidovudin lze očekávat výskyt anemie, neutropenie a leukopenie (která obvykle bývá sekundární k neutropenii). Tyto reakce se vyskytují častěji při vyšších dávkách zidovudinu

(1 200-1 500 mg denně) a u pacientů, kteří měli již před zahájením terapie zidovudinem slabou rezervu kostní dřeně, zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV. U pacientů užívajících Trizivir je proto zapotřebí pečlivě pravidelně sledovat hematologické parametry (viz bod 4.3). Uvedené hematologické efekty obvykle nebývají pozorovány dříve než po čtyřech až šesti týdnech terapie. Obecně se doporučuje, aby se u pacientů s pokročilým symptomatickým onemocněním HIV prováděla vyšetření hematologických parametrů v prvních třech měsících terapie nejméně ve čtrnáctidenních intervalech a potom nejméně jednou měsíčně.

U pacientů s časným onemocněním HIV nebývají hematologické nežádoucí reakce časté. V závislosti na celkovém stavu pacienta lze vyšetření hematologických parametrů provádět ve větších časových odstupech, např. v intervalu jednoho až tří měsíců. U pacientů s těžkou anémií nebo myelosupresí, která se vyskytla v průběhu terapie přípravkem Trizivir, nebo u pacientů s preexistujícím útlumem funkce kostní dřeně, např. při hladině hemoglobinu  $< 9 \text{ g/dl}$  ( $5,59 \text{ mmol/l}$ ) nebo při počtu neutrofilních leukocytů  $< 1,0 \times 10^9 / \text{l}$  může být nezbytná dodatečná úprava dávkování zidovudinu (viz bod 4.2). Protože takováto úprava dávkování u přípravku Trizivir není možná, zidovudin, abakavir a lamivudin by měly být použity jako samostatné přípravky. Lékaři se pak mají řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích.

### Pankreatitida

U pacientů léčených abakavirem, lamivudinem a zidovudinem se vzácně vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny terapií nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Trizivir neprodleně zastavena.

### Porucha funkce jater

Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a HBV, další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B jsou dostupné v SPC přípravku Zeffix.

U pacientů se zjevnými známkami poškození funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Trizivir stanoveny. Trizivir se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné souhrny údajů o přípravcích.

Zastaví-li se podávání přípravku Trizivir pacientům koinfikovaným virem hepatitidy B, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy (viz SPC přípravku Zeffix).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch funkce jater, a měli by být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušování nebo zastavení léčby.

### Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B nebo C

Souběžné podávání ritonaviru se zidovudinem se nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku anémie (viz bod 4.5).

### Děti a dospívající

Není k dispozici dostatek údajů pro to, aby bylo možno doporučit použití přípravku Trizivir u dětí nebo u dospívajících. V této skupině pacientů je obzvláště obtížné identifikovat hypersenzitivní reakce.

## Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

## Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

## Oportunní infekce

Pacienty je nutno upozornit na to, že užívání přípravku Trizivir ani žádného jiného antiretrovirového léčiva nevyлéčí infekci HIV úplně a že se u nich přesto mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů majících zkušenosti s léčením těchto nemocí spojených s HIV.

## Infarkt myokardu

Pozorovací studie prokázaly spojitost mezi infarktem myokardu a užíváním abakaviru. Tyto studie byly hlavně prováděny u pacientů, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými léky. Data z klinických studií ukázala omezené počty výskytu infarktu myokardu a nemohla vyloučit malé zvýšení rizika. V souhrnu vykazují dostupné údaje z pozorovaných kohort a randomizovaných studií některé nesrovnalosti, takže nemohou potvrdit ani vyloučit příčinnou souvislost mezi léčbou abakavirem a rizikem vzniku infarktu myokardu. Doposud není určen biologický mechanismus, který by vysvětlil potenciální zvýšení rizika. Při předepisování přípravku Trizivir by měla být učiněna opatření s cílem pokusit se minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

## Přenos

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

## Lékové interakce

Dosud jsou nedostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Trizivir při jeho souběžné aplikaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo s inhibitory proteázy (viz bod 5.1).

Trizivir nemá být užíván s žádnými jinými přípravky obsahujícími lamivudin, ani s přípravky obsahujícími emtricitabin.

Mělo by se vyhnout současnému užití stavudinu se zidovudinem (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Trizivir obsahuje abakavir, lamivudin a zidovudin, proto jsou všechny interakce zjištěné u těchto jednotlivých látek relevantní i pro Trizivir. Klinické studie prokázaly, že nejsou žádné klinicky významné interakce mezi abakavirem, lamivudinem a zidovudinem.

Abakavir je metabolizován enzymy UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a alkoholdehydrogenázou, současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT nebo s látkami odbourávanými alkoholdehydrogenázou proto může ovlivnit expozici abakaviru. Zidovudin je primárně metabolizován enzymy UGT, současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT proto může ovlivnit expozici zidovudinu. Lamivudin je vylučován renálně. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována organickými kationtovými přenašeči (OKP), současné podávání lamivudinu s inhibitory OKP proto může zvýšit expozici lamivudinu.

Abakavir, lamivudin a zidovudin nejsou významně metabolizovány prostřednictvím enzymů cytochromu P<sub>450</sub> (jako jsou CYP 3A4, CYP 2C9 nebo CYP 2D6), ani neinhibují ani neindukují tento enzymatický systém. Proto je potenciál k interakcím s antiretrovirými inhibitory proteázy, nukleosidy a ostatními léčivými přípravky metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P<sub>450</sub> nízký.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Následující seznam by neměl být považován za vyčerpávající výčet, ale za zástupce jednotlivých studovaných skupin.

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Střední geometrická změna (%) (možný mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTIRETROVIROVÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY</b>		
Didanosin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Didanosin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Didanosin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Stavudin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Kombinace těchto léčiv se nedoporučuje.
Stavudin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Stavudin/zidovudin	<i>In vitro</i> antagonismus anti-HIV aktivity mezi stavudinem a zidovudinem může vyústit ve snížení účinnosti obou léčiv.	
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
Atovachon/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám.
Atovachon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Atovachon/zidovudin (750 mg dvakrát denně s jídlem/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑33 % Atovachon AUC ↔	
Klarithromycin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Trizivir a klarithromycin se mají podávat odděleně s odstupem nejméně 2 hodiny.
Klarithromycin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Klarithromycin/zidovudin (500 mg dvakrát denně/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudin AUC ↓12 %	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky přípravku Trizivir není nutná, pokud pacient netrpí poruchou funkce ledvin (viz



Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně 5 dní/300 mg jednotlivá dávka)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice organických kationtových přenašečů)	bod 4.2) V případě současného podávání s kotrimoxazolem musí být pacienti klinicky sledováni. Vysoké dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu k léčbě pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy nebyly studovány a nemají být používány.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/ zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Flukonazol/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Flukonazol/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Flukonazol/zidovudin (400 mg jednou denně/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 74 % (inhibice UGT)	
<b>ANTITUBERKULOTIKA</b>		
Rifampicin/abakavir	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukci UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Rifampicin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Rifampicin/zidovudin (600 mg jednou denně/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↓ 48 % (indukce UGT)	
<b>ANTI-KONVULZIVA</b>		
Fenobarbital/abakavir	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukci UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Fenobarbital/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Fenobarbital/zidovudin	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací zidovudinu v plazmě způsobené indukci UGT.	
Fenytoin/abakavir	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukci UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky. Je zapotřebí monitorovat koncentrace fenytoinu.
Fenytoin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Fenytoin/zidovudin	Fenytoin AUC ↑↓	
Kyselina valproová/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy
Kyselina valproová/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	

Kyselina valproová/zidovudin (250 mg nebo 500 mg třikrát denně/100 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 80 % (inhibice UGT)	není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
<b>ANTIHIISTAMINIKA (ANTAGONISTÉ H<sub>2</sub> HISTAMINOVÉHO RECEPTORU)</b>		
Ranitidin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Ranitidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Ranitidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	
Ranitidin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Cimetidin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Cimetidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Cimetidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	
Cimetidin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>CYTOTOXICKÁ LÉČIVA</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Lamivudin <i>in vitro</i> inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem.	Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
Methadon/abakavir (40 až 90 mg jednou denně 14 dní/600 mg jednotlivá dávka, poté 600 mg dvakrát denně 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Methadon: CL/F ↑ 22 %	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).  U většiny pacientů není potřeba úpravy dávky pravděpodobná, v některých případech však může být zapotřebí nová titrace methadonu.
Methadon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Methadon/zidovudin (30 až 90 mg jednou denně/200 mg každé 4 hodiny)	Zidovudin AUC ↑ 43 % Methadon AUC ↔	
<b>RETINOIDY</b>		

Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/abakavir	Interakce nebyly studovány.  Jsou možné interakce dané běžnou eliminací prostřednictvím alkoholdehydrogenázy.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>ANTIURATIKA</b>		
Probenecid/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Probenecid/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Probenecid/zidovudin (500 mg čtyřikrát denně/2 mg/kg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 106 %  (inhibice UGT)	
<b>RÚZNÉ</b>		
Ethanol/abakavir (0,7 g/kg jednotlivá dávka/600 mg jednotlivá dávka)	Abakavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔  (inhibice alkoholdehydrogenázy)	Úprava dávky není nutná.
Ethanol/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Ethanol/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudine	Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku  Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %	Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Trizivir s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1.

Zkratky: ↑ = zvýšení; ↓ = snížení; ↔ = žádná významná změna; AUC = plocha pod křivkou grafu koncentrace versus čas, C<sub>max</sub> = maximální zaznamenaná koncentrace; CL/F = zdánlivá perorální clearance

Exacerbace anemie způsobená ribavirinem byla hlášena v případech, kdy byl zidovudin součástí režimu užívaného k léčbě HIV, přesný mechanismus však musí být ještě objasněn. Současné podávání ribavirinu a zidovudinu se nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika anemie (viz bod 4.4). Pokud je zidovudin součástí již stanoveného kombinovaného ART režimu, má být zváženo nahrazení zidovudinu jinou léčivou látkou. Toto je důležité zejména u pacientů s anamnézou anemie způsobené zidovudinem.

Současná léčba, zejména akutní terapie, s potenciálně nefrotoxickými nebo myelosupresivními léčivými přípravky (např. systémový pentamidin, dapson, pyrimethamin, kotrimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin a doxorubicin) může rovněž zvyšovat riziko nežádoucích reakcí na zidovudin (viz bod 4.8). Pokud je současná léčba přípravkem Trizivir s některým z uvedených přípravků nezbytná, musí být věnována zvláštní pozornost monitorování

renálních funkcí a hematologických parametrů a, pokud je to nutné, dávka jednoho nebo více přípravků musí být snížena.

Omezené údaje z klinických studií nenaznačují významné zvýšení rizika nežádoucích reakcí na zidovudin v kombinaci s kotrimoxazolem (viz informace o interakcích lamivudinu a kotrimoxazolu výše), pentamidinem ve formě aerosolu, pyrimethaminem a acyklovirem v dávkách užívaných k profylaxi.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen. V současnosti bylo prokázáno, že použití zidovudinu u těhotných žen a jeho následující aplikace u novorozenců narozených těmto ženám snížily podíl případů maternálně-fetálního přenosu HIV. O aplikaci přípravku Trizivir v období těhotenství nejsou žádné údaje. Střední množství údajů získaných u těhotných žen užívajících kombinaci léčivých látek abakavir, lamivudin a zidovudin nepoukazuje na malformativní toxicitu (více než 300 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru). Velké množství údajů získaných u těhotných žen užívajících lamivudin nebo zidovudin nepoukazuje na malformativní toxicitu (více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru pro každou z obou léčivých látek, z nichž více než 2 000 zahrnovalo expozici kombinací lamivudinu a zidovudinu). Střední množství údajů (více než 600 výsledků expozice v prvním trimestru) nepoukazuje na malformativní toxicitu abakaviru. Riziko vzniku malformací u lidí je nepravděpodobné, jak vyplývá ze zmíněného středního množství údajů.

Léčivé látky přípravku Trizivir mohou inhibovat replikaci buněčné DNA, v jedné studii se zvířaty bylo prokázáno, že zidovudin je transplacentární kancerogen a na zvířecích modelech byla prokázána kancerogenita abakaviru (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění není znám.

U pacientek infikovaných hepatitidou a zároveň léčených přípravkem obsahujícím lamivudin, jako je Trizivir, které v průběhu léčby otěhotní, musí být věnována pozornost možnosti opětovného propuknutí hepatitidy po vysazení lamivudinu.

##### *Mitochondriální dysfunkce*

Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

##### Kojení

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se vylučuje také do mateřského mléka.

Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje.

Po podání jednorázové dávky zidovudinu 200 mg ženám infikovaným HIV byly průměrné koncentrace zidovudinu podobné v mléce a séru.

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

##### Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že ani abakavir ani lamivudin ani zidovudin nemají vliv na fertilitu (viz bod 5.3). U mužů bylo prokázáno, že zidovudin neovlivňuje počet, morfologii ani motilitu spermií.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při posuzování pacientovy způsobilosti k řízení vozidel nebo k obsluze strojů je třeba mít na zřeteli klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Trizivir.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrnný bezpečnostní profil

Hlášené nežádoucí účinky se vyskytly při terapii onemocnění HIV abakavirem, lamivudinem a zidovudinem aplikovanými separátně i v kombinaci. Protože Trizivir obsahuje abakavir, lamivudin a zidovudin, lze předpokládat nežádoucí účinky související s těmito třemi léčivými látkami.

##### Nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčiv v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě abakavirem, lamivudinem a zidovudinem, jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí reakce jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). Vyskytne-li se kterýkoli z těchto příznaků, je ovšem nutno věnovat zvláštní péči vyloučení možnosti hypersenzitivní reakce.

**Tabulka 1:** Nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčivých látek, které jsou obsaženy v přípravku Trizivir.

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
<b>DŮLEŽITÉ: údaje o hypersenzitivitě vůči abakaviru viz níže v odstavci „Popis vybraných nežádoucích účinků“</b>		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
	<i>Méně časté:</i> neutropenie, anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie. <i>Velmi vzácné:</i> samostatná aplazie červených krvinek.	<i>Časté:</i> anemie, neutropenie a leukopenie. <i>Méně časté:</i> trombocytopenie a pancytopenie s hypoplazií kostní dřeně. <i>Vzácné:</i> samostatná aplazie červených krvinek. <i>Velmi vzácné:</i> aplastická anemie.
<b>Poruchy imunitního systému</b>		
<i>Časté:</i> hypersenzitivita.		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
<i>Časté:</i> anorexie. <i>Velmi vzácné:</i> laktátová acidóza	<i>Velmi vzácné:</i> laktátová acidóza	<i>Vzácné:</i> anorexie, laktátová acidóza při absenci hypoxemie.
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
		<i>Vzácné:</i> úzkost, deprese.

<b>Poruchy nervového systému</b>		
Časté: bolest hlavy.	Časté: bolest hlavy, nespavost. Velmi vzácné: periferní neuropatie (parestezie).	Velmi časté: bolest hlavy. Časté: závrať. Vzácné: nespavost, parestezie, somnolence, ztráta mentální bystrosti, křeče.
<b>Srdeční poruchy</b>		
		Vzácné: kardiomyopatie.
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
	Časté: kašel, nosní příznaky.	Méně časté: dyspnoe. Vzácné: kašel.
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Časté: nauzea, zvracení, průjem. Vzácné: pankreatitida.	Časté: nauzea, zvracení, abdominální bolest, průjem. Vzácné: zvýšení hladin amyláz v séru, pankreatitida.	Velmi časté: nauzea. Časté: zvracení, abdominální bolest a průjem. Méně časté: flatulence. Vzácné: pigmentace ústní sliznice, změny vnímání chuti, nechutenství, pankreatitida.
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
	Méně časté: přechodné vzestupy jaterních enzymů (AST, ALT). Vzácné: hepatitida.	Časté: vzestupy krevních hladin jaterních enzymů a bilirubinu. Vzácné: hepatální poruchy, jako těžká hepatomegalie se steatózou.
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		
Časté: kožní vyrážka (bez systémových příznaků). Velmi vzácné: erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.	Časté: kožní vyrážka, alopecie.	Méně časté: kožní vyrážka a pruritus. Vzácné: pigmentace nehtů a kůže, kopřivka a pocení.
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		
	Časté: artralgie, svalové poruchy. Vzácné: rhabdomyolýza.	Časté: myalgie. Méně časté: myopatie.
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		
		Vzácné: časté močení.
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		

		Vzácné: gynekomastie.
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Časté: horečka, letargie, únava.	Časté: únava, malátnost, horečka.	Časté: malátnost. Méně časté: horečka, generalizovaná bolest a astenie. Vzácné: zimnice, bolest na hrudi a syndrom podobný chřípce.

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi vzácně byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravků obsahujících abakavir trvale ukončit.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Hypersenzitivita na abakavir

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené u alespoň 10 % pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	<b>Vyrážka</b> (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	<b>Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha</b> , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	<b>Dyspnoe, kašel</b> , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	<b>Horečka, letargie, malátnost</b> , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe
<i>Neurologické/psychiatrické</i>	<b>Bolest hlavy</b> , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	<b>Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů</b> , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	<b>Myalgie</b> , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšení kreatininu, selhání ledvin

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků

hypersenzitivitu (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

#### Hematologické nežádoucí účinky u zidovudinu

Anemie, neutropenie a leukopenie se vyskytovaly častěji při vyšších dávkách (1 200-1 500 mg denně) a u pacientů s pokročilým onemocněním HIV (zejména u pacientů, kteří měli již před zahájením terapie zidovudinem slabou rezervu kostní dřeně) a obzvláště u pacientů s počtem buněk CD4 nižším než 100/mm<sup>3</sup>. Tyto případy si mohou vynutit redukci dávkování nebo zastavení terapie (viz bod 4.4). Při anemii mohou být nutné transfuze.

Výskyt neutropenie byl rovněž častější u pacientů vykazujících na počátku terapie zidovudinem nízký počet neutrofilů, nízké hodnoty hemoglobinu nebo nízké sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>.

#### Laktátová acidóza

Při užívání zidovudinu byly hlášeny případy laktátové acidózy, občas fatální, obvykle spojené se závažnou hepatomegalií a steatózou jater (viz bod 4.4).

#### Lipoatrofie

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Pacienty léčené přípravkem Trizivir je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Trizivir ukončit (viz bod 4.4).

#### Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

S předávkováním přípravkem Trizivir nejsou zkušenosti. Po akutním předávkování zidovudinem nebo lamivudinem nebyly identifikovány žádné jiné specifické známky nebo příznaky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky. Nevyskytly se fatální případy a všichni pacienti se zotavili.



Pacientům v klinických studiích byly podány jednotlivé dávky až 1 200 mg a denní dávky až 1 800 mg abakaviru. Nebyly zaznamenány žádné neočekávané nežádoucí reakce. Účinky vyšších dávek nejsou známy.

Dojde-li k předávkování, je nutno pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpůrnou léčbu. Jelikož lamivudin je dialyzovatelný, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, i když to nebylo studováno. Zdá se, že hemodialýza a peritoneální dialýza mají jen omezený vliv na eliminaci zidovudinu, urychlují však eliminaci jeho glukuronidovaného metabolitu. Zda lze hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou odstranit abakavir, není známo.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro celkové podání, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace

ATC kód: J05AR04

#### Mechanismus účinku

Abakavir, lamivudin i zidovudin jsou nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) a jsou silně účinnými selektivními inhibitory HIV-1 a HIV-2. Všechna tato tři léčiva jsou postupně metabolizována intracelulárními kinázami na odpovídající 5'-trifosfát (TP). Lamivudin-TP, karbovir-TP (aktivní trifosfátová forma abakaviru) a zidovudin-TP jsou substráty a kompetitivními inhibitory HIV-reverzní transkriptázy (RT). Hlavní protivirová účinnost těchto léčiv ovšem spočívá v inkorporaci jejich monofosfátové formy do řetězce virové DNA, což vede k ukončení tohoto řetězce. Trifosfátové formy abakaviru, lamivudinu a zidovudinu vykazují významně nižší afinitu k DNA-polymerázám hostitelských buněk.

*In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a nevirapin). *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek zidovudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: didanosin a interferon-alfa). Antivirový účinek abakaviru v buněčné kultuře nebyl antagonizován kombinací s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, stavudinem nebo tenofoviem, s nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem, nebo s inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

#### Rezistence *in vitro*

Při rezistenci HIV-1 k lamivudinu dochází ke změně aminokyseliny M184I, nebo mnohem častěji M184V, v blízkosti aktivního místa virové RT.

*In vitro* byly vyselektovány izoláty HIV-1 rezistentní vůči abakaviru, jež se vyznačují specifickými genotypovými změnami v oblasti kodonů RT (kodony M184V, K65R, L74V a Y115F). Virová rezistence vůči abakaviru se *in vitro* vyvíjí relativně pomalu, neboť ke klinicky relevantnímu vzestupu EC<sub>50</sub> ve srovnání s divokým typem viru dojde pouze v důsledku mnohonásobných mutací.

#### *In vivo* rezistence (léčba pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky)

M184V nebo M184I varianty vznikají u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirotiky v režimu obsahujícím lamivudin. U většiny pacientů s virologickým selháním při režimu obsahujícím abakavir v pívotní klinické studii s přípravkem Combivir (fixní kombinace lamivudinu a zidovudinu) buď ke změnám původních hodnot v souvislosti s NRTI nedošlo (15 %), nebo došlo pouze k selekcím M184V nebo M184I (78 %). Celková selekční četnost výskytu M184V nebo M184I byla vysoká (85 %) a selekce L74V, K65R a Y115F nebyla pozorována (viz tabulka). Mutace thymidinových analogů (TAM), které jsou vyvolány zidovudinem, byly rovněž nalezeny (8 %).

Léčba	Abakavir + Combivir
Počet jednotlivců	282
Počet virologických selhání	43
Počet genotypů dostávajících léčbu	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs <sup>1</sup>	3 (8 %)

<sup>1</sup>. počet pacientů s  $\geq 1$  TAMs

TAM mohou být selektovány, když jsou thymidinové analogy spojovány s abakavirem. V jedné metaanalýze šesti klinických studií se TAM neobjevily v režimu obsahujícím abakavir bez zidovudinu (0/127), ale objevily se v režimu obsahujícím abakavir a thymidinový analog zidovudinu (22/86; 26 %). Kromě toho, selekce L74V a K65R byla snížena, když byl současně podáván ZDV (K65R: bez ZDV: 13/127, 10 %; se ZDV: 1/86, 1 %; L74V. bez ZDV: 51/127, 40 %; se ZDV: 2/86, 2 %).

#### *Rezistence in vivo (léčba pacientů již léčených antiretrovirovými)*

M184V nebo M184I varianty se vyskytují u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirovými v režimu obsahujícím lamivudin a tyto varianty vedou k vysokému stupni rezistence na lamivudin. Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případech, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek. Podobně, přítomnost TAM vede k rezistenci k ZDV.

Klinicky signifikantní snížení citlivosti na abakavir bylo prokázáno u klinických izolátů od pacientů s nekontrolovanou virovou replikací, kteří byli předtím léčeni jinými nukleosidovými inhibitory a jsou na ně rezistentní. Metaanalýza pěti klinických studií, kde ABC byl přidán pro intenzivnější léčbu u 166 jednotlivců, 123 (74 %) mělo M184V/I, 50 (30 %) mělo T215Y/F, 45 (27 %) mělo M41L, 30 (18 %) mělo K70R a 25 (15 %) mělo D67N. K65R se nevyskytl a u L74V a Y115F byly méně časté ( $\leq 3$  %). Logistické regresní modelování předpovědní hodnoty pro genotyp (modifikováno pro výchozí plazmatické hladiny HIV-1 RNA [vRNA], počet buněk CD4+, počet a trvání dřívějších antiretrovirových terapií) prokázalo, že výskyt 3 nebo více mutací souvisejících s rezistencí k NRTI, souvisel se snížením odpovědi ve 4. týdnu ( $p = 0,015$ ) nebo 4 nebo více mutacemi v mediánu 24. týdne ( $p \leq 0,012$ ). Navíc, 69. inzerční komplex nebo Q151M mutace, obvykle nalezené v kombinaci s A62V, V75I, F77L a F116Y, zapříčiňují vysoký stupeň rezistence vůči abakaviru.

Výchozí mutace reverzní transkriptázy	4. týden (n = 166)		
	n	medián změn vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Procenta s < 400 kopiemi/ml vRNA
Žádné	15	-0,96	40 %
samotné M184V	75	-0,74	64 %
kterákoliv mutace NRTI	82	-0,72	65 %
kterékoliv dvě mutace související s NRTI	22	-0,82	32 %
kterékoliv tři mutace související s NRTI	19	-0,30	5 %
kterékoliv čtyři nebo více	28	-0,07	11 %

*Fenotypová rezistence a zkřížená rezistence*

Podmínkou fenotypové rezistence vůči abakaviru je výskyt M184V spolu s alespoň jednou mutací selektovanou abakavirem nebo M184V s mnohočetnými TAM. Fenotypová zkřížená rezistence vůči jiným NRTI pouze s mutací M184V nebo pouze s mutací M184I je omezená. Zidovudin, didanosin, stavudin a tenofovir si zachovávají své antiretrovirové účinky proti takovým variantám HIV-1. Přítomnost M184V s K65R vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, tenofovirem, didanosinem a lamivudinem, a M184V s L74V vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, didanosinem a lamivudinem. Přítomnost M184V s Y115F vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem a lamivudinem. Aby bylo podávání abakaviru účelné, je vhodné se při jeho podávání řídit v současnosti doporučenými algoritmy rezistence.

Zkřížená rezistence mezi abakavirem, lamivudinem nebo zidovudinem a antiretrovirovými jiných tříd, jako např. PI nebo NNRTI je nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Jedna randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie porovnávala kombinaci abakaviru, lamivudinu a zidovudinu s kombinací indinaviru, lamivudinu a zidovudinu v terapii pacientů předtím neléčených antiretrovirovými. Z důvodu vysokého podílu pacientů předčasně ukončivších účast ve studii (do 48. týdne přestalo randomizovaně přidělenou terapii užívat 42 % pacientů) nelze učinit definitivní závěr stran ekvivalence obou terapeutických režimů ke 48. týdnu. Třebaže mezi režimy obsahujícími abakavir a indinavir byl pozorován podobný protivirový efekt, pokud jde o podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží [ $\leq 400$  kopií/ml; při analýze „intention to treat“ (ITT) (tj. analýze všech randomizovaných subjektů) 47 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 49 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze „as treated“ (AT) (tj. analýze skutečně odléčených subjektů) 86 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 94 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir], výsledky favorizovaly kombinaci s indinavirem, obzvláště v subpopulaci pacientů s vysokou virovou zátěží (s výchozí hodnotou  $> 100\,000$  kopií/ml; při analýze ITT 46 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 55 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze AT 84 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 93 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir).

ACTG5095 byla randomizovaná (1:1:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 1 147 HIV infikovaných dospělých pacientů, kteří neměli zkušenost s předchozí antivirovou léčbou, srovnávající 3 režimy: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV proti ZDV/3TC/ABC. Po střední době sledování trávající 32 týdnů trojkombinační léčba třemi nukleosidy ZDV/3TC/ABC prokázala, že je virologicky slabší než zbývající 2 režimy bez ohledu na úvodní hodnoty virologické nálože ( $<$  nebo  $> 100\,000$  kopií/ml) s 26 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/ABC, 16 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/EFV a 13 % ve skupině se 4 přípravky, u nichž byla léčba klasifikována jako virologické selhání (HIV RNA  $> 200$  kopií/ml). Ve 48. týdnu byl poměr jednotlivců s HIV RNA  $< 50$  kopií/ml 63 % u ZDV/3TC/ABC, 80 % u ZDV/3TC/EFV a 86 % u ZDV/3TC/ABC/EFV. Výbor monitorující bezpečnost studie ukončil léčbu ZDV/3TC/ABC v tomto období pro vyšší poměr pacientů s virologickým selháním. Zbývající skupiny pokračovaly jako zaslepené. Po 144týdenní střední době sledování byla léčba u 25 % jednotlivců ve skupině léčené ZDV/3TC/ABC/EFV a u 26 % ve skupině léčené ZDV/3TC/EFV považována za virologické selhání. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v délce období k prvnímu virologickému selhání ( $p = 0,73$ , log-rank test). V této studii nevedlo přidání ABC k ZDV/3TC/EFV k významnému zlepšení účinnosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml)	32 týdnů	26 %	16 %	13 %
	144 týdnů	-	26 %	25 %
Virologický úspěch (48 týdnů HIV RNA < 50 kopií/ml)		63 %	80 %	86 %

U pacientů předtím neléčených antiretrovirotky byl v malé probíhající otevřené pilotní studii podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží (< 400 kopií/ml) po 24 týdnech léčby kombinací abakaviru, lamivudinu, zidovudinu a efavirenzu přibližně 90 %, přičemž 80 % mělo < 50 kopií/ml.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Trizivir u pacientů po intenzivní předchozí antiretrovirové terapii, u pacientů po selhání jiné terapie ani u pacientů s pokročilou nemocí (< 50 buněk CD4/mm<sup>3</sup>).

Stupeň přínosu této nukleosidové kombinace u pacientů po intenzivní předchozí antiretrovirové terapii bude záviset na povaze a trvání předchozí terapie, která mohla vyselektovat varianty HIV-1 se zkříženou rezistencí vůči abakaviru, lamivudinu nebo zidovudinu.

Dosud nejsou dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Trizivir při jeho současné aplikaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo s inhibitory proteázy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Abakavir, lamivudin a zidovudin jsou po perorálním podání rychle a dobře absorbovány z gastrointestinálního traktu. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání činí u dospělých kolem 83 % u abakaviru, 80 až 85 % u lamivudinu a 60 až 70 % u zidovudinu.

Ve farmakokinetické studii u pacientů infikovaných HIV-1 byly farmakokinetické parametry abakaviru, lamivudinu a zidovudinu v ustáleném stavu podobné, když byl podáván samotný přípravek Trizivir, jako když byly podávány tablety obsahující kombinaci lamivudin/zidovudin současně s tabletami obsahujícími abakavir, a rovněž podobné hodnotám získaným v bioekvivalenční studii přípravku Trizivir u zdravých dobrovolníků.

V bioekvivalenční studii byl porovnán Trizivir se současně užívanými tabletami s 300 mg abakaviru, 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu. Studován byl i efekt potravy na rychlost a rozsah absorpce. Bylo prokázáno, že Trizivir je bioekvivalentní současně užitým separátním tabletám s 300 mg abakaviru, 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu, pokud jde o  $AUC_{0-\infty}$  a  $C_{max}$ . Potrava snížila rychlost absorpce přípravku Trizivir [mírný pokles  $C_{max}$  (v průměru o 18-32 %) a mírné prodloužení  $t_{max}$  (přibližně o 1 hodinu)], nikoli však rozsah absorpce ( $AUC_{0-\infty}$ ). Tyto změny se nepokládají za klinicky významné a při podávání přípravku Trizivir není třeba doporučovat žádná omezení týkající se příjmu potravy.

Při terapeutické dávce (jedna tableta Triziviru dvakrát denně) u pacientů činí průměrný (CV) ustálený stav  $C_{max}$  abakaviru 3,49 µg/ml (45 %), lamivudinu 1,33 µg/ml (33 %) a zidovudinu 1,56 µg/ml (83 %) v plazmě. Odpovídající hodnota  $C_{min}$  nemusí být stanovena pro abakavir a je 0,14 µg/ml (70 %) u lamivudinu a 0,01 µg/ml (64 %) u zidovudinu. Průměrné hodnoty AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin u abakaviru, lamivudinu a zidovudinu jsou 6,39 µg.h/ml (31 %), 5,73 µg.h/ml (31 %) a 1,50 µg.h/ml (47 %).

Při současném podání zidovudinu a lamivudinu byl pozorován mírný (28%) vzestup  $C_{max}$  zidovudinu, ale bez významné změny celkové expozice (AUC). Zidovudin neměl vliv na farmakokinetiku

lamivudinu. Pokud jde o abakavir, byl pozorován jeho efekt na zidovudin (pokles  $C_{max}$  o 20 %) i na lamivudin (pokles  $C_{max}$  o 35 %).

### Distribuce

Ve studiích s nitrožilním podáním byly zjištěny tyto průměrné hodnoty zdánlivého distribučního objemu: u abakaviru 0,8 l/kg, u lamivudinu 1,3 l/kg a u zidovudinu 1,6 l/kg. Lamivudin jeví v celém rozmezí terapeutických dávek lineární farmakokinetiku a vyznačuje se omezenou vazbou na hlavní plazmatický protein albumin (< 36 % na sérový albumin *in vitro*). Zidovudin se na plazmatické proteiny váže z 34 až 38 %. Studie vazby na plazmatické proteiny *in vitro* svědčí o tom, že abakavir se váže na lidské plazmatické proteiny v terapeutických koncentracích jen malou až střední měrou (~ 49 %). To nasvědčuje malé pravděpodobnosti lékových interakcí mechanismem vytěšňování z vazby na plazmatické proteiny.

Interakce spojené s vytěšňováním z vazebných míst se u přípravku Trizivir nepředpokládají.

Získané údaje prokazují, že abakavir, lamivudin a zidovudin pronikají do centrálního nervového systému (CNS) a dostávají se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrné poměry koncentrací v MMM/v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byly u lamivudinu přibližně 0,12 a u zidovudinu přibližně 0,5. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti však nejsou známy.

Studie s abakavirem prokazují, že poměr MMM k plazmatické AUC leží mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty maximálních koncentrací po aplikaci 600 mg abakaviru dvakrát denně jsou devětkrát vyšší než  $IC_{50}$  abakaviru 0,08 µg/ml neboli 0,26 µM.

### Biotransformace

Metabolismus je podružnou cestou eliminace lamivudinu. Lamivudin je z krevní plazmy odstraňován převážně renální exkrecí v metabolicky intaktní formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí s lamivudinem je vzhledem k malému rozsahu jeho hepatální biotransformace (5 až 10 %) a vzhledem k jeho nevelké vazbě na plazmatické proteiny nízká.

Hlavním metabolitem zidovudinu jak v plazmě, tak v moči je jeho 5'-glukuronid, který představuje přibližně 50 až 80 % podané dávky eliminované renální exkrecí. Po nitrožilním podání zidovudinu byl jako jeho metabolit identifikován 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT).

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž v nezměněné formě se renálně vylučují méně než 2 % podané dávky. Hlavními metabolickými cestami u člověka jsou cesty alkoholdehydrogenázou za vzniku 5'-karboxylové kyseliny a glukuronidace za vzniku 5'-glukuronidu. Těmito cestami se vylučuje močí kolem 66 % podané dávky.

### Eliminace

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 5 až 7 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní podíl (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. U pacientů s clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min je nezbytná redukce dávkování (viz bod 4.2).

Ve studiích, v nichž byl nitrožilně podáván zidovudin, činil jeho průměrný terminální plazmatický poločas 1,1 hodiny a průměrná systémová clearance byla 1,6 l/h/kg. Renální clearance zidovudinu se odhaduje na 0,34 l/h/kg, což svědčí o glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci ledvinami. U pacientů s pokročilým renálním selháním jsou koncentrace zidovudinu zvýšeny.

Průměrný eliminační poločas abakaviru je kolem 1,5 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách 300 mg abakaviru dvakrát denně nedochází k významné kumulaci léčiva. Abakavir je eliminován

hepatálním metabolismem s následnou exkrecí metabolitů primárně renální cestou. Močí se ve formě metabolitů a intaktního abakaviru vyloučí kolem 83 % podané dávky, zbytek se vyloučí stolicí.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetické údaje byly získány pro abakavir, lamivudinu a zidovudinu jednotlivě. Omezené údaje od pacientů s jaterní cirhózou svědčí o tom, že následkem snížené glukuronidace může u pacientů s poruchou funkce jater docházet ke kumulaci zidovudinu. Údaje získané od pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že hepatální dysfunkce nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu.

Abakavir je primárně metabolizován játry. Byly provedeny studie farmakokinetiky abakaviru u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) při podávání jednorázové dávky 600 mg; medián (rozpětí) hodnoty AUC bylo 24,1 (10,4 až 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Výsledky ukázaly, že AUC abakaviru byla průměrně (90% CI) zvýšená 1,89krát (1,32; 2,70) a eliminační poločas 1,58krát (1,22; 2,04). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není možné doporučit vhodné snížení dávky pro značné rozdíly v expozici abakavirem. Na základě údajů získaných pro abakavir nelze Trizivir doporučit u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 5 až 7 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní podíl (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu.

Ve studiích, v nichž byl nitrožilně podáván zidovudin, činil jeho průměrný terminální plazmatický poločas 1,1 hodiny a průměrná systémová clearance byla 1,6 l/h/kg. Renální clearance zidovudinu se odhaduje na 0,34 l/h/kg, což svědčí o glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci ledvinami. U pacientů s pokročilým renálním selháním jsou koncentrace zidovudinu zvýšeny.

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž ve formě intaktního léčiva se močí vylučují méně než 2 % podaného množství. Farmakokinetika abakaviru u pacientů s terminálním selháním ledvin je podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin, a porucha funkce ledvin proto nevyžaduje redukci dávkování.

Protože může být nutná úprava dávkování lamivudinu a zidovudinu, doporučuje se, aby léčba pacientů s poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min) byla vedena samostatnými přípravky abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. U pacientů s terminálním selháním ledvin je Trizivir kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Starší pacienti*

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje od pacientů starších 65 roků.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje o aplikaci kombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu u zvířat nejsou k dispozici. Klinicky relevantními toxickými účinky těchto tří léčivých látek v kombinaci jsou anemie, neutropenie a leukopenie.

### Mutagenita a kancerogenita

Abakavir, lamivudin ani zidovudin nejsou mutagenní v testech na bakteriích, ovšem, podobně jako jiné nukleosidové analogy, inhibují replikaci buněčné DNA *in vitro* v savčích testech, jako je test myšího lymfomu.

Lamivudin nevykázal genotoxickou aktivitu *in vivo* ani v dávkách, kterými bylo dosaženo plazmatických koncentrací až 40-50krát vyšších, než jsou klinické plazmatické hladiny. Zidovudin vykázal klastogenní účinky po opakovaných perorálních dávkách v mikronukleárních testech u myší a potkanů. Byly rovněž pozorovány větší počty chromosomálních zlomů v lymfocytech periferní krve pacientů trpících AIDS a léčených zidovudinem.

Pilotní studie prokázala, že zidovudin je začleněn do DNA jádra leukocytů u dospělých, včetně těhotných žen, kteří užívají zidovudin k léčbě HIV-1 infekce nebo k prevenci přenosu viru z matky na dítě. Zidovudin byl rovněž začleněn do DNA z leukocytů pupečnickové krve u kojenců matek léčených zidovudinem. Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní humánní. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových DNA analogů, měl vyšší úroveň jejich včlenění do mnohočetných fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinický význam těchto nálezů není jasný.

Abakavir má ve vysokých testovaných koncentracích jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromosomů, a proto je u člověka nutno zvažovat poměr mezi všemi potenciálními riziky a očekávanými přínosy léčby.

Kancerogenní potenciál kombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu nebyl testován. Perorálně podávaný lamivudin v dlouhodobých studiích na kancerogenitu u potkanů a u myší nevykázal kancerogenní potenciál. Ve studiích na kancerogenitu perorálně podávaného zidovudinu u myší a potkanů byly pozorovány pozdní vaginální epitelální tumory. Následná intravaginální studie na karcinogenitu potvrdila hypotézu, že vaginální tumory byly následkem dlouhodobé lokální expozice hlodavčího vaginálního epitelu vysokým koncentracím metabolicky nezměněného zidovudinu v moči. U jedinců obou pohlaví obou zvířecích druhů nebyly pozorovány žádné další tumory související se zidovudinem.

Dále byly uskutečněny dvě studie na transplacentární kancerogenitu u myší. V jedné studii, provedené v US National Cancer Institute, byl zidovudin aplikován v maximálních snášených dávkách březím myším od 12. do 18. dne gestace. U jejich potomků, kteří byli exponováni nejvyšším dávkám (420 mg/kg březí tělesné hmotnosti), byl jeden rok po narození zjištěn zvýšený výskyt tumorů plic, jater a samičího rozmnožovacího ústrojí.

Ve druhé studii byl myším podáván zidovudin v dávkách až 40 mg/kg po dobu 24 měsíců, přičemž expozice byla zahájena prenatálně v 10. dnu gestace. Nálezy související s léčivem byly omezeny na pozdní vaginální epitelální tumory, jejichž pozorovaná četnost výskytu i doba jejich vzniku byly podobné jako ve standardní studii na kancerogenitu perorálního zidovudinu. Tato druhá studie tedy nepotvrdila, že by zidovudin působil jako transplacentární kancerogen.

Dospělo se k závěru, že vzestup výskytu tumorů v první studii na transplacentární kancerogenitu představuje hypotetické riziko, které by mělo být zvažováno proti prokázanému terapeutickému přínosu. Studie kancerogenity s perorálně podávaným abakavirem myším a potkanům ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. Vyskytly se maligní nádory na předkožce glans penis samečků a u samic v oblasti clitoris, u potkaních samečků ve štítné žláze a u samic v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru, 330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům. Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myší při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myší a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby.

Zatímco klinický význam těchto zjištění není znám, tato data naznačují, že možný klinický přínos převažuje nad rizikem kancerogenity u lidí.

### Toxicita opakovaného dávkování

U abakaviru bylo v toxikologických studiích prokázáno, že zvyšuje hmotnost jater u potkanů a opic. Klinický význam tohoto nálezu není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných v játrech biotransformovaných léčiv.

Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání přípravku s abakavirem po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se sedminásobkem až dvacetičtyřnásobkem předpokládané systémové expozice u lidí. Klinická závažnost tohoto nálezu není stanovena.

### Reprodukční toxikologie

Lamivudin ve studiích na zvířatech nebyl teratogenní, ale u králíků se při relativně nízkých systémových expozicích, srovnatelných se systémovými expozičními úrovněmi dosahovanými u lidí, projevil vzestup časné embryonální letality. U potkanů nebyl podobný efekt pozorován ani při velmi vysoké systémové expozici.

Zidovudin měl podobný efekt u obou zvířecích druhů, ale jen při velmi vysokých systémových expozicích. Podávání zidovudinu březím potkaním samicím během organogeneze mělo při dávkách toxických pro matku za následek zvýšený výskyt malformací, při nižších dávkách však nebyly pozorovány známky fetálních abnormalit.

Pokud jde o abakavir, byla zjištěna jeho embryonální a fetální toxicita u potkanů, nikoli však u králíků. Příslušné nálezy zahrnovaly sníženou fetální tělesnou hmotnost, fetální edém a vzestup odchylek a malformací skeletu, časných intrauterinních úmrtí a mrtvě narozených. Z titulu této embryofetální toxicity nelze učinit závěr o teratogenním potenciálu abakaviru.

Studie fertility u potkanů prokázala, že abakavir nemá vliv na samčí ani samičí fertilitu. Podobně ani lamivudin ani zidovudin neměly efekt na fertilitu. U mužů nebylo prokázáno, že by zidovudin nežádoucím způsobem ovlivňoval počet, morfologii nebo motilitu spermií.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza,  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety:

potahová soustava Opadry 03B11434 zelená obsahující: hypromelosu, oxid titaničitý, makrogol, hlinitý lak indigokarmínu, žlutý oxid železitý.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.



#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Trizivir je dostupný v baleních s neprůhlednými PCTFE/PVC-Al blistry nebo PVC/PCTFE/PVC-Al/papír blistry zabezpečenými proti otevření dětmi, která obsahují 60 tablet, nebo v HDPE lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 tablet.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/00/156/002 – neprůhledný bílý blistr PCTFE/PVC-Al (60 tablet)

EU/1/00/156/003 – lahev (60 tablet)

EU/1/00/156/004 – blistr zabezpečený proti otevření dětmi PVC/PCTFE/PVC-Al/papír (60 tablet)

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. ledna 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 2. ledna 2011

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Glaxo Operations UK Ltd (obchodní název Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Velká Británie.

Nebo

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznaň, Polsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

**EU RMP pro přípravky obsahující abakavir (ABC) (Ziagen, Kivexa a Trizivir) zahrnuje následující plán minimalizace rizik vztahující se k hypersenzitivním reakcím (HSR) na abakavir, které jsou důležitým identifikovaným rizikem:**

<b>Bezpečnostní riziko</b>	<b>Hypersenzitivita na ABC (včetně rizika snížené klinické pozornosti věnované hypersenzitivitě na abakavir (ABC HSR) po provedení screeningu na přítomnost HLA-B*5701).</b>
<b>Rutinní činnosti ke snížení rizika</b>	V EU SPC jsou uvedeny podrobné informace a pokyny týkající se ABC HSR.
<b>Další činnosti ke snížení rizika</b>	<p><b>Cíle a zdůvodnění:</b> Zvýšení porozumění a povědomí o ABC HSR.</p> <p><b>Navrhované činnosti:</b> Poskytnutí aktualizovaných edukačních materiálů o ABC HSR zdravotnickým pracovníkům v zemích, kde má držitel rozhodnutí o registraci registrované přípravky obsahující abakavir.</p> <p><b>Kritéria potvrzující úspěšnost činnosti ke snížení rizik:</b> Implementace edukačního programu bude monitorována držitelem rozhodnutí o registraci prostřednictvím auditů.</p> <p><b>Navrhovaná frekvence aktualizací:</b> Materiály budou revidovány každoročně.</p>

Edukační program k ABC HSR existuje od první registrace léčivého přípravku ZIAGEN, obsahujícího abakavir jako jedinou léčivou látku (USA listopad 1998, EU červenec 1999).

**Klíčové prvky obsažené v edukačních materiálech** ke zvýšení porozumění a povědomí o ABC HSR a rozšíření informací již obsažených v aktuálním schváleném EU SPC:

### 1. Diagnóza hypersenzitivní reakce na abakavir

**Hlavními příznaky spojenými s ABC HSR** jsou horečka (~ 80 %), vyrážka (~ 70 %), gastrointestinální symptomy (> 50 %), jako je nauzea, bolest břicha, zvracení a průjem, celková malátnost, únava a bolest hlavy (~ 50 %), a další symptomy (~ 30 %), jako jsou respirační, mukozální a muskuloskeletální symptomy.

**Na základě výše uvedeného je pacientům doporučeno, aby neprodleně vyhledali lékaře, aby bylo možné určit, jestli mají ukončit užívání abakaviru, pokud:**

- se u nich vyskytne kožní vyrážka NEBO
- se u nich vyskytne 1 nebo více symptomů z alespoň 2 následujících skupin:
  - horečka;
  - dušnost, bolest v krku nebo kašel;
  - nauzea nebo zvracení nebo průjem nebo bolest břicha;
  - extrémní únava nebo bolest nebo celkový pocit nemoci.

### 2. Farmakogenetické testování

Alela HLA-B\*5701 je jediným identifikovaným farmakogenetickým markerem konzistentně spojeným s klinickou diagnózou ABC HSR. Avšak někteří pacienti se suspektní hypersenzitivní reakcí na abakavir nemusí být nositeli alely HLA-B\*5701.

Před zahájením léčby abakavirem mají lékaři provést screening HLA-B\*5701. Stav HLA-B\*5701 je před zahájením léčby nutno vždy dokumentovat a vysvětlit pacientovi. Klinická diagnóza suspektní hypersenzitivity na ABC zůstává základem pro klinické rozhodování. HLA-B\*5701 screening rizika hypersenzitivity na ABC nemá u osob užívajících abakavir nikdy nahradit patřičnou klinickou pozornost a péči o pacienta. Pokud nemůže být hypersenzitivita na abakavir vyloučena na klinickém základě, má být léčba ABC trvale ukončena bez ohledu na výsledky HLA-B\*5701 screeningu. Screening se doporučuje také před novým zahájením léčby abakavirem u pacientů s neznámým stavem HLA-B\*5701, kteří dříve abakavir snášeli.

### 3. Léčba hypersenzitivní reakce na ABC

Bez ohledu na stav HLA-B\*5701 musejí pacienti, u nichž je diagnostikována hypersenzitivní reakce, okamžitě ukončit léčbu abakavirem. Symptomy se mohou objevit kdykoli během léčby ABC, ale obvykle se vyskytnou během prvních 6 týdnů léčby. Odložené ukončení léčby abakavirem po nástupu hypersenzitivity může vést k okamžitým a život ohrožujícím reakcím. Po ukončení podávání

abakaviru je nutno symptomy reakce léčit podle místních standardních postupů. Opětovné zahájení léčby může vést k rychlejší a závažnější reakci, která může být fatální. Z tohoto důvodu je opětovné zahájení léčby kontraindikováno.

#### **4. Případové studie hypersenzitivity**

Edukační materiály obsahují 3 modelové případové studie ukazující různé klinické scénáře a léčebné postupy.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA PRO BLISTRY X 60 POTAHOVANÝCH TABLET

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg potahované tablety  
Abacavirum/lamivudinum/zidovudinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje:  
abacavirum 300 mg (jako abacaviri sulfas)  
lamivudinum 150 mg  
zidovudinum 300 mg

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**Odtrhněte přiloženou výstražnou průkazku, která obsahuje důležité informace.**

UPOZORNĚNÍ! V případě podezření na vznik příznaků reakce přecitlivělosti, IHNED kontaktujte svého lékaře.

“Zde vytáhněte” (s přiloženou výstražnou průkazkou)

#### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/00/156/002 neprůhledný PCTFE/PVC-Al  
EU/1/00/156/004 folie zabezpečená proti otevření dětmi PVC/PCTFE/PVC-Al/papír

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

trizivir

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJĚ UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTR 60 POTAHOVANÝCH TABLET**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tablety  
Abacavirum/lamivudinum/zidovudinum

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA K LAHVIČCE 60 POTAHOVANÝCH TABLET

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg potahované tablety  
Abacavirum/lamivudinum/zidovudinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje:  
abacavirum 300 mg (jako abacaviri sulfas)  
lamivudinum 150 mg  
zidovudinum 300 mg

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**Odtrhněte přiloženou výstražnou průkazku, která obsahuje důležité informace.**

UPOZORNĚNÍ! V případě podezření na vznik příznaků reakce přecitlivělosti, **IHNED** kontaktujte svého lékaře.

“Zde vytáhněte” (s přiloženou výstražnou průkazkou)

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/00/156/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

trizivir

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ETIKETA NA LAHVIČKU 60 POTAHOVANÝCH TABLET**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg potahované tablety  
Abacavirum/lamivudinum/zidovudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje:  
abacavirum 300 mg (jako abacaviri sulfas)  
lamivudinum 150 mg  
zidovudinum 300 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/00/156/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **TRIZIVIR TABLETY VÝSTRAŽNÁ PRŮKAZKA (blistr a lahvička)**

### **1. STRANA**

**DŮLEŽITÉ - VÝSTRAŽNÁ PRŮKAZKA**  
**TRIZIVIR (abacaviri sulfas/lamivudinum/zidovudinum), potahované**  
**tablety**  
**Mějte tuto průkazku stále u sebe**

Vzhledem k tomu, že Trizivir obsahuje abakavir, může se u některých pacientů užívajících Trizivir vyskytnout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce), která při pokračujícím užívání přípravku Trizivir **může ohrozit život. NEPRODLENĚ KONTAKTUJTE SVÉHO LÉKAŘE, a zeptejte se ho, zda máte přestat užívat Trizivir, pokud by se u Vás:**

- 1) **objevila kožní vyrážka, NEBO**
- 2) **objevil jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:**
  - horečka,
  - dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
  - nevolnost nebo zvracení nebo průjem nebo bolest v břiše,
  - těžká únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

Pokud jste v minulosti přestal(a) užívat přípravek Trizivir z důvodu této reakce, **NESMÍTE UŽ NIKDY** Trizivir, nebo jiný přípravek obsahující léčivou látku abakavir (**Kivexa, Ziagen nebo Triumeq**) znovu užít, protože **během několika hodin** by mohlo dojít k poklesu krevního tlaku ohrožujícímu život nebo k úmrtí.

(druhá strana karty)

### **2. STRANA**

Domníváte-li se, že se u Vás rozvíjí hypersenzitivní reakce na přípravek Trizivir, spojte se neprodleně se svým lékařem. Na následujícím řádku vyplňte jméno a telefon svého lékaře.

Lékař: .....

Telefon.....

**Není-li lékař k zastížení, musíte si neodkladně vyžádat radu jiného lékaře (např. na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice).**

Pro všeobecné informace o přípravku Trizivir můžete volat (zde je uvedeno místní zastoupení firmy a telefon firmy)

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg potahované tablety** *Abacavirum/lamivudinum/zidovudinum*

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- **Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.**

#### **DŮLEŽITÉ – hypersenzitivní reakce**

**Trizivir obsahuje abakavir** (což je léčivá látka obsažená také v přípravcích **Kivexa**, **Triumeq** a **Ziagen**). U některých pacientů, kteří užívají abakavir, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce), která může ohrozit život, pokud tito pacienti přípravky obsahující abakavir dále užívají.

**Je nezbytné, abyste si pečlivě přečetl(a) informace v odstavci „Hypersenzitivní reakce“ uvedené v bodě 4 této příbalové informace.**

Součástí balení přípravku Trizivir je také **výstražná průkazka**, která má Vám a lékařům připomínat možnost hypersenzitivity na abakavir. **Vyjměte tuto průkazku z balení a mějte ji stále při sobě.**

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Trizivir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Trizivir užívat
3. Jak se Trizivir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trizivir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Trizivir a k čemu se používá**

**Trizivir se užívá k léčbě HIV infekce (virem lidské imunodeficiency) u dospělých.**

Trizivir obsahuje tři léčivé látky, které jsou používány k léčbě infekce HIV: abakavir, lamivudin a zidovudin. Všechny patří do skupiny léčiv působících proti retrovirům nazývané *inhibitory reverzní transkriptázy ze skupiny nukleosidových analogů (NRTI)*.

Trizivir pomáhá upravovat Váš zdravotní stav. Trizivir neléčí infekci HIV; snižuje množství viru ve Vašem těle a udržuje jej na nízké úrovni. Tím pomáhá organismu zvýšit počet lymfocytů CD4 ve Vaší krvi. Buňky CD4 jsou druhem bílých krvinek, které pomáhají Vašemu tělu bojovat s infekcí.

Na léčbu přípravkem Trizivir neodpovídá každý jedinec stejným způsobem. Účinnost Vaší léčby bude sledovat Váš lékař.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Trizivir užívat**

**Neužívejte přípravek Trizivir:**

- jestliže jste **alergický(á)** na abakavir (nebo na jiný přípravek obsahující abakavir – **Kivexa, Triumeq** nebo **Ziagen**), na lamivudin nebo zidovudin, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).  
**Pečlivě si přečtěte všechny informace týkající se hypersenzitivní reakce uvedené v bodě 4.**
- trpíte-li **těžkým onemocněním ledvin**;
- máte-li **velmi nízký počet červených krvinek (anemii)** nebo **velmi nízký počet bílých krvinek (neutropenii)**.  
**Poradte se se svým lékařem**, pokud se domníváte, že se Vás některý z výše uvedených stavů týká.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Trizivir je zapotřebí**

Někteří pacienti užívající Trizivir jsou více ohroženi rizikem výskytu závažných nežádoucích účinků. Musíte si být vědom(a) těchto zvláštních rizik:

- pokud trpíte středně závažným nebo závažným onemocněním jater.
- pokud jste již někdy měl(a) **onemocnění jater**, včetně hepatitidy B nebo C (pokud máte infekci virem hepatitidy B, nepřerušujte užívání přípravku Trizivir bez rady se svým lékařem, jelikož by se Vám onemocnění žloutenkou mohlo vrátit).
- máte-li výraznou nadváhu (zvláště jste-li žena).  
**Informujte svého lékaře, pokud se Vás některá z těchto výše uvedených okolností týká dříve, než začnete užívat Trizivir.**  
Užívání přípravku bude vyžadovat dodatečná vyšetření včetně laboratorních vyšetření krve. **Pro více informací viz bod 4.**

### **Hypersenzitivní reakce na abakavir**

I u pacientů, kteří nejsou nositeli genu HLA-B\*5701, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce).

**Přečtěte si pečlivě informace v odstavci o hypersenzitivní reakci v bodě 4 této příbalové informace.**

### **Riziko vzniku srdečního infarktu**

Nelze vyloučit, že abakavir může riziko vzniku srdečního infarktu zvyšovat.

Jestliže máte potíže se srdcem, kouříte nebo trpíte onemocněním, které zvyšuje riziko srdečního onemocnění, jako je vysoký krevní tlak a diabetes (cukrovka), **informujte o tom svého lékaře.**  
Užívání přípravku Trizivir nepřerušujte, pokud Vám to nedoporučí lékař.

### **Pozor na důležité příznaky**

U některých pacientů užívajících Trizivir vzniknou další onemocnění, která mohou být závažná. Musíte být informován(a) o důležitých znamkách a příznacích, abyste sledoval(a), zda se u Vás během užívání přípravku Trizivir neobjevují.

**Přečtěte si informace „Jiné možné nežádoucí účinky přípravku Trizivir“ v bodě 4 této příbalové informace.**

### **Chraňte jiné lidi**

Infekce HIV se přenáší pohlavním stykem s infikovanou osobou mající tuto infekci, nebo přenosem infikovanou krví (např. přenos injekčními jehlami). I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

### **Další léčivé přípravky a přípravky Trizivir**

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte**, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně bylinných přípravků nebo jiných léciv, která jste si koupil(a) bez lékařského předpisu.

Jestliže začínáte užívat nový lék, nepamenejte informovat svého lékaře nebo lékárníka, že již užíváte přípravek Trizivir.

### S přípravkem Trizivir neužívejte tyto léčivé přípravky:

- stavudin nebo emtricitabin užívané k léčbě **HIV infekce**;
  - jiné léčivé přípravky obsahující lamivudin, používané k léčbě **infekce virem HIV** nebo **hepatitidy B**;
  - ribavirin nebo injekce gancikloviru, podávané k léčbě **virových infekcí**;
  - vysoké dávky **kotrimoxazolu**, což je antibiotikum;
  - kladribin, užívaný k léčbě **vlasatobuněčné leukemie**.
- Informujte svého lékaře**, pokud některé z výše uvedených léčiv užíváte.

**Při užívání některých léčiv je výskyt nežádoucích účinků více pravděpodobný, nebo se nežádoucí účinky mohou zhoršovat.**

### K těmto léčivům patří:

- valproát sodný, užívá se k léčbě **epilepsie**;
  - interferon, užívá se k léčbě **virových infekcí**;
  - pyrimethamin, užívá se k léčbě **malárie** a jiných parazitárních infekcí;
  - dapson, užívá se k prevenci **pneumonie** (zápal plic) a k léčbě kožních infekcí;
  - flukonazol nebo flucytosin, užívají se k léčbě **plísňových infekcí**, jako je **kandidóza** (moučnivka);
  - pentamidin nebo atovachon, užívají se k léčbě parazitárních infekcí, jako je pneumonie (zápal plic) způsobená patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovaná jako PCP);
  - amfotericin nebo kotrimoxazol, užívají se k léčbě **plísňových a bakteriálních infekcí**;
  - probenecid, který se užívá k léčbě **dny** a podobných onemocnění anebo se podává v kombinaci s některými antibiotiky, aby byl jejich účinek zvýšen;
  - **methadon**, užívá se jako **náhrada heroínu** (léčba drogové závislosti);
  - vinkristin, vinblastin nebo doxorubicin, podávají se k léčbě **nádorů**.
- Informujte svého lékaře**, pokud užíváte některé z výše uvedených léčiv.

### Některá léčiva se s přípravkem Trizivir vzájemně ovlivňují

Jsou to:

- **klarithromycin**, antibiotikum;  
Užíváte-li klarithromycin, užíjte dávku alespoň 2 hodiny před užitím nebo po užití Vaší dávky přípravku Trizivir.
- **fentyoin**, užívá se k léčbě **epilepsie**;  
**Informujte svého lékaře**, užíváte-li fentyoin. Během užívání přípravku Trizivir budete pravidelně sledován(a) Vaším lékařem.
- léčivé přípravky (většinou tekuté) obsahující **sorbitol a jiné cukerné alkoholy** (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol), pokud se užívají pravidelně.  
**Informujte svého lékaře nebo lékárníka**, pokud užíváte cokoli z výše uvedeného.

### Methadon a Trizivir

Abakavir zvyšuje rychlost, s jakou je methadon vylučován z těla. Užíváte-li methadon, budete sledován(a) pro možný výskyt některých abstinčních příznaků. Vaše dávka methadonu možná bude muset být upravena.

### Těhotenství

**Jestliže jste těhotná, jestliže otěhotníte nebo těhotenství plánujete, porad'te se se svým lékařem o rizicích a přínosech užívání přípravku Trizivir během těhotenství pro Vás a Vaše dítě.**

Trizivir a podobné léčivé přípravky mohou způsobit nežádoucí účinky u nenarozených dětí. **Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Trizivir**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

## Kojení

**Ženy infikované virem HIV nesmějí kojit**, protože infekce HIV může být přenesena mateřským mlékem na dítě. Malé množství složek přípravku Trizivir může také přecházet do mateřského mléka. Pokud již kojíte nebo uvažujete o tom, že začnete kojit:

**Porad'te se neprodleně se svým lékařem.**

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Trizivir může u Vás vyvolat závratě a jiné nežádoucí účinky, které sníží Vaši pozornost.

**Neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje**, pokud se necítíte dobře.

## 3. Jak se Trizivir užívá

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

**Bud'te v kontaktu se svým lékařem a nepřestávejte přípravek Trizivir užívat**, pokud lékař nerozhodne jinak.

### Kolik přípravku se užívá

**Obvyklé dávkování přípravku Trizivir u dospělých je jedna tableta dvakrát denně.**

Tablety užívejte ve stejnou dobu. Mezi užitím jednotlivých dávek by měl být vždy časový odstup přibližně 12 hodin.

Tablety polykejte vcelku a zapíjejte je vodou. Tablety přípravku Trizivir můžete užívat s jídlem nebo nalačno.

### Jestliže jste užil(a) více přípravku Trizivir, než jste měl(a)

Užijete-li omylem příliš velké množství přípravku Trizivir, měl(a) byste o tom informovat svého lékaře nebo lékárníka nebo se poradit na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít Trizivir

Zapomenete-li užít dávku přípravku, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v užívání stejně jako předtím. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Trizivir pravidelně, protože jeho nepravidelné užívání může způsobit ztrátu účinnosti proti infekci virem HIV a zvyšuje nebezpečí hypersenzitivních reakcí.

### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Trizivir

Pokud jste z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat Trizivir a zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo z důvodu nějakého jiného onemocnění:

**než začnete Trizivir znovu užívat, informujte o tom svého lékaře.** Váš lékař zkontroluje, zda Vaše příznaky měly souvislost s hypersenzitivní reakcí. Pokud lékař vidí spojitost, **budete informován(a), abyste již nikdy přípravek Trizivir ani jiné přípravky obsahující abakavir (Kivexa, Triumeq nebo Ziagen) neužíval(a).** Je důležité, abyste toto doporučení dodržel(a).

Pokud Vám lékař doporučí, abyste znovu začal(a) přípravek Trizivir užívat, může Vás požádat, abyste první dávky užil(a) v místech, kde pro Vás v případě potřeby bude snadno a rychle dostupná lékařská péče.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Léčba přípravkem Trizivir často způsobuje úbytek tuku z nohou, paží a obličeje (lipoatrofie). Ukázalo se, že tento úbytek tělesného tuku se po ukončení podávání zidovudinu nevrátí úplně do původního stavu. Váš lékař u Vás bude sledovat známky lipoatrofie. Oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte jakýkoli úbytek tuku z nohou, paží a obličeje. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutno Trizivir přestat podávat a Vaši léčbu HIV změnit.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčení infekce HIV nelze vždy říci, zda je některý příznak nežádoucím účinkem přípravku Trizivir nebo jiných přípravků, které užíváte, nebo se jedná o příznak způsobený vlastní HIV infekcí. **Je proto velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

I u pacientů, kteří nemají gen HLA-B\*5701, se může vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce) popsána v této příbalové informaci pod názvem „Hypersenzitivní reakce“.

**Je velmi důležité, abyste si informaci o této závažné reakci přečetl(a) a porozuměl(a) jí.**

**Spolu s nežádoucími účinky přípravku Trizivir, které jsou uvedeny níže, se mohou při léčbě vyskytnout i jiná onemocnění.**

Je důležité, abyste si přečetl(a) informace na druhé straně této příbalové informace uvedené pod nadpisem „Jiné možné nežádoucí účinky přípravku Trizivir“.

#### **Hypersenzitivní reakce**

**Trizivir** obsahuje **abakavir** (abakavir je léčivá látka obsažená rovněž v přípravcích **Kivexa**, **Triumeq** a **Ziagen**). Abakavir může způsobit závažnou alergickou reakci zvanou hypersenzitivní reakce. Tyto hypersenzitivní reakce byly pozorovány častěji u osob užívajících léčivé přípravky obsahující abakavir.

#### **Kdo je náchylnější k rozvoji těchto reakcí?**

U kteréhokoli pacienta, který užívá přípravek Trizivir, se může rozvinout hypersenzitivní reakce na abakavir, která může být život ohrožující, pokud se v užívání přípravku Trizivir pokračuje.

Je pravděpodobnější, že se tato reakce vyvine, pokud máte gen **HLA-B\*5701** (avšak tato reakce se může objevit, i když tento gen nemáte). Před zahájením léčby přípravkem Trizivir byste měl(a) být na přítomnost tohoto genu testován(a). **Pokud víte, že tento typ genu máte, informujte o tom svého lékaře dříve, než začnete přípravek Trizivir užívat.**

Asi u 3 až 4 osob z každých 100 pacientů léčených abakavirem v klinické studii, kteří neměli gen HLA-B\*5701, se hypersenzitivní reakce vyvinula.

#### **Jaké jsou příznaky?**

Nejčastějšími příznaky jsou:

- **horečka** (vysoká teplota) a **kožní vyrážka**.

Dalšími častými příznaky jsou:

- pocit na zvracení (nauzea), zvracení, průjem, bolesti břicha a silná únava.

Další příznaky zahrnují:

bolesti kloubů nebo svalů, otok hrdla, dušnost, bolest v krku, kašel, občas bolest hlavy, zánět spojivek (*konjunktivitida*), vředy v ústní dutině, nízký krevní tlak, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou.

#### **Kdy se tyto reakce objeví?**

Hypersenzitivní reakce se může vyskytnout kdykoli v průběhu léčby přípravkem Trizivir, obvykle se však objeví v prvních 6 týdnech užívání.

**Neprodleně zavolejte svého lékaře:**

- 1) **pokud se u Vás objevila kožní vyrážka, NEBO**
- 2) **pokud se u Vás objevil jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:**
  - horečka,
  - dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
  - nevolnost nebo zvracení, průjem nebo bolesti břicha,
  - silná únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

**Lékař Vám může doporučit, abyste přestal(a) přípravek Trizivir užívat.**

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Trizivir**

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Trizivir z důvodu hypersenzitivní reakce, **NESMÍTE přípravek Trizivir ani žádný jiný léčivý přípravek obsahující abakavir (např. Kivexa, Triumeq nebo Ziagen) UŽ NIKDY ZNOVU UŽÍT. Pokud to uděláte, během hodin by u Vás mohlo dojít k výraznému poklesu krevního tlaku, což by mohlo vést až k úmrtí.**

Pokud jste v minulosti z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat přípravek Trizivir - zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění:

**Poradte se se svým lékařem dříve, než znovu začnete přípravek Trizivir užívat.** Lékař zkontroluje, zda Vaše příznaky měly souvislost s hypersenzitivní reakcí. V případě, že lékař zjistí, že příznaky mohly souviset, **budete poučen(a), že již nikdy znovu nesmíte přípravek Trizivir ani žádný jiný přípravek obsahující abakavir (např. Kivexa, Triumeq nebo Ziagen) užívat.** Je důležité tato doporučení dodržovat.

Občas se hypersenzitivní reakce vyvinuly i u osob, které znovu začaly užívat přípravky s obsahem abakaviru, ale před ukončením užívání měly pouze jeden příznak uvedený na Výstražné průkazce.

Velmi vzácně se u pacientů, kteří užívali léčivé přípravky obsahující abakavir v minulosti bez jakýchkoli příznaků hypersenzitivity, vyvinula hypersenzitivní reakce, když znovu začali užívat tyto přípravky.

Pokud lékař usoudí, že přípravek Trizivir můžete znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky tohoto přípravku užil(a) v místě, kde bude v případě potřeby snadno a rychle dostupná lékařská péče.

**Jste-li na přípravek Trizivir přecitlivělý(á), vraťte všechny své nevyužívané tablety přípravku Trizivir do lékárny k likvidaci.** Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Balení přípravku Trizivir obsahuje **Výstražnou průkazku**, která Vám i zdravotnickým pracovníkům připomene hypersenzitivitu. **Odtrhněte tuto průkazku a mějte ji stále u sebe.**

**Velmi časté nežádoucí účinky**

Mohou se vyskytnout **u více než 1 z 10** pacientů:

- bolest hlavy;
- pocit na zvracení (*nauzea*).

**Časté nežádoucí účinky**

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 10** pacientů:

- hypersenzitivní reakce;
- zvracení;
- průjem;
- bolest břicha;

- snížená chuť k jídlu;
- závratě;
- únava, pocit ztráty energie;
- horečka (vysoká teplota);
- celkový pocit nevolnosti;
- potíže s usínáním (*insomnie*);
- svalová bolest a nepříjemné pocity ve svalech;
- bolest kloubů;
- kašel;
- podráždění nebo zvýšená sekrece z nosu;
- kožní vyrážka;
- vypadávání vlasů.

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- nízký počet červených krvinek (*anemie*) nebo nízký počet bílých krvinek (*neutropenie nebo leukopenie*);
- zvýšení hladin enzymů produkovaných játry;
- zvýšení množství *bilirubinu* (látko produkovaná játry) v krvi, což může způsobit žluté zbarvení Vaší kůže.

### **Méně časté nežádoucí účinky**

Mohou se vyskytnout **až u 1 ze 100** pacientů:

- pocit dušnosti;
- plynatost (*flatulence*);
- svědění kůže;
- svalová slabost.

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- snížení počtu krevních destiček důležitých pro srážení krve (*trombocytopenie*) nebo snížení počtu všech druhů krevních buněk (*pancytopenie*).

### **Vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 1 000** pacientů:

- onemocnění jater, jako je žloutenka, zvětšení jater nebo ztukovatění jater, zánět (*hepatitida*);
- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi, viz *další bod* „*Jiné možné nežádoucí účinky přípravku Trizivir*“);
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*);
- bolest na hrudi; onemocnění srdečního svalu (*kardiomyopatie*);
- křeče (záchvaty);
- pocity deprese nebo úzkosti, neschopnost soustředění, ospalost;
- poruchy trávení, porucha vnímání chuti;
- barevné změny na nehtech, změny barvy kůže a sliznice v ústech;
- příznaky podobné jako při chřipce – zimnice a pocení;
- pocit mravenčení na kůži (píchání);
- slabost v končetinách;
- rozpad svalové tkáně;
- necitlivost;
- časté močení;
- zvětšení prsních žláz u mužů.

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- zvýšená hladina enzymu, který se nazývá amyláza;
- selhání kostní dřeně produkující nové červené krvinky (*aplazie červených krvinek*).

### **Velmi vzácné nežádoucí účinky**

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 10 000** pacientů:

- kožní vyrážka, při níž se mohou tvořit puchýře a která vypadá jako malé terčíky (tmavé skvrny, okolo nichž je pruh světlejší, jehož vnější okraj je orámován opět tmavým prstencem) (*erythema multiforme*);
- rozsáhlá vyrážka s puchýři a olupující se kůží, zvláště kolem úst, nosu, očí a vnějších pohlavních orgánů - genitálií (*Stevens-Johnsonův syndrom*) a závažnější forma vedoucí k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*).

**Pokud si všimnete některého z těchto příznaků, ihned kontaktujte svého lékaře.**

Velmi vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit ve výsledcích vyšetření krve:

- selhání kostní dřeně produkující nové červené nebo bílé krvinky (*aplastická anemie*).

### **Vyskytnou-li se u Vás nežádoucí účinky**

Pokud se kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo způsobuje obtíže, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

### **Jiné možné nežádoucí účinky přípravku Trizivir**

Užívání přípravku Trizivir může způsobit, že se během léčby infekce HIV objeví další onemocnění.

#### **Příznaky infekce a zánětu**

##### **Může dojít ke vzplanutí staré infekce**

Pacienti s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají oslabený imunitní systém a může u nich s větší pravděpodobností dojít k rozvoji závažných infekcí (oportunní infekce). Když tito lidé zahájí léčbu, mohou pozorovat, že se u nich znovu objeví staré skryté infekce a vyvolávají známky a příznaky zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že imunitní systém začíná být silnější, takže tělo začne s těmito infekcemi bojovat. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z dále uvedeného:

- bolest hlavy;
- bolest žaludku;
- dušnost.

Ve vzácných případech, jak imunitní systém posiluje, může také napadnout zdravou tělesnou tkáň (*autoimunitní choroby*). Příznaky autoimunitních chorob se mohou objevit mnoho měsíců poté, co jste začal(a) užívat léčivý přípravek k léčbě infekce HIV. Příznaky mohou zahrnovat:

- palpitace (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyblivost);
- slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu.

Pokud zpozorujete jakékoli příznaky infekce nebo známky zánětu, zatímco užíváte přípravek Trizivir:

**Neprodleně to sdělte svému lékaři.** Neužívejte jiné přípravky k léčbě infekce bez porady s lékařem.

#### **Laktátová acidóza je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek**

U některých osob užívajících přípravek Trizivir se může vyvinout stav zvaný laktátová acidóza spolu se zvětšením jater.

Laktátová acidóza je způsobena hromaděním kyseliny mléčné v těle. Je vzácná, ale pokud se objeví, je to obvykle v průběhu několika prvních měsíců léčby. Může být život ohrožující, protože může vést k selhání vnitřních orgánů.

Laktátová acidóza se s větší pravděpodobností objeví u osob, které mají onemocnění jater, nebo u obézních osob (s výraznou nadváhou), zvláště u žen.

#### **Příznaky laktátové acidózy:**

- pocit na zvracení (nauzea), zvracení;
- bolest žaludku;



- celkový pocit nemoci;
- ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti;
- prohloubené, zrychlené, obtížné dýchání;
- snížená citlivost nebo slabost končetin.

Během léčby budete pečlivě sledován(a) Vaším lékařem, zda se u Vás neobjevují známky laktátové acidózy. Pokud se u Vás objeví některý z výše uvedených příznaků nebo se u Vás objeví jakýkoli jiný příznak, který Vás znepokojuje:

**Okamžitě to sdělte svému lékaři.**

### **Můžete mít problém s Vašimi kostmi**

U některých pacientů může při užívání kombinované léčby HIV vzniknout kostní onemocnění zvané osteonekróza. Při tomto onemocnění části kostní tkáně v důsledku snížení cévního zásobení odumírají. Uvedené onemocnění se s vyšší pravděpodobností vyskytuje u pacientů, kteří:

- dlouhodobě užívají kombinovanou léčbu;
- současně užívají také protizánětlivé přípravky nazývané kortikosteroidy;
- užívají alkohol;
- mají velmi oslabený imunitní systém;
- jsou obézní.

### **Příznaky osteonekrózy zahrnují:**

- ztuhlost kloubů;
- bolesti kloubů (zvláště v oblasti kyčlí, kolen a ramen);
- pohybové potíže.

Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků:

**Sdělte to svému lékaři.**

### **Další účinky mohou být odhaleny při laboratorních vyšetřeních krve**

Léčba přípravkem Trizivir může také způsobit:

- zvýšení hladiny kyseliny mléčné v krvi, které vzácně může vést k vzniku laktátové acidózy.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Trizivir uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Trizivir obsahuje**

Léčivými látkami v jedné potahované tabletě přípravku Trizivir jsou abacavirum 300 mg (jako abacaviri sulfas), lamivudinum 150 mg a zidovudinum 300 mg.

V jádře tablety jsou obsaženy tyto pomocné látky: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát. V potahové vrstvě tablety jsou obsaženy tyto pomocné látky: hypromelosa, oxid titaničitý, makrogol, hlinitý lak indigokarmínu, žlutý oxid železitý.

### **Jak přípravek Trizivir vypadá a co obsahuje toto balení**

Trizivir, potahované tablety jsou na jedné straně označené „GX LL1“. Jsou to modrozelené potahované tablety ve tvaru tobolky a jsou dodávány v blistrech po 60 tabletách, nebo v lahvičkách s uzávěrem zajištěným proti otevření dětmi obsahujících 60 tablet.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nizozemsko

### **Výrobce**

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

nebo

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzkého 189, 60-322 Poznaň, Polsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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](mailto: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](mailto: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](mailto:dk-info@gsk.com)

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: + 372 6676 900

[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.

Tel: + 34 902 051 260

[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)**France**

ViiV Healthcare SAS

Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969

[Infomed@viivhealthcare.com](mailto:Infomed@viivhealthcare.com)**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 385 1 6051 999

**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](mailto:gskcyprus@gsk.com)**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)**Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

[at.info@gsk.com](mailto:at.info@gsk.com)**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

ViiVHIV HEALTHCARE,

UNIPESSOAL, LDA

Tel: + 351 21 094 08 01

[viiv.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viivhealthcare.com)**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

[recepia.sk@gsk.com](mailto:recepia.sk@gsk.com)**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy

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

[Finland.tuoteinfo@gsk.com](mailto:Finland.tuoteinfo@gsk.com)**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

[info.produkt@gsk.com](mailto:info.produkt@gsk.com)**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.