

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αβακαβίρης (ως θειική αβακαβίρη), 150 mg λαμβουδίνης και 300 mg ζιδοβουδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο 300 mg/150 mg/300 mg περιέχει 2,7 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μπλε - πράσινα, σε σχήμα κάψουλας και φέρουν ανάγλυφα στη μία τους πλευρά την ένδειξη “GX LL1”.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trizivir ενδείκνυται για την θεραπεία ενηλίκων με λοίμωξη από τον Ανθρώπινο Ιό της Ανοσοανεπάρκειας (HIV) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).. Πρόκειται για φαρμακευτικό συνδυασμό σε σταθερή αναλογία, ο οποίος υποκαθιστά τα τρία συστατικά του (αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη) όταν χορηγούνται χωριστά σε αντίστοιχες δόσεις. Συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει για τις πρώτες 6-8 εβδομάδες με αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη χορηγούμενα χωριστά (βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται η επιλογή του συνδυασμού να βασίζεται όχι μόνο σε κριτήρια που σχετίζονται με την συμμόρφωση των ασθενών, αλλά κυρίως στην αναμενόμενη ωφέλεια και τους πιθανούς κινδύνους που αναφέρονται στα τρία ανάλογα νουκλεοσιδίων που περιέχει.

Η απόδειξη των πλεονεκτημάτων του Trizivir βασίζεται κυρίως σε αποτελέσματα μελετών σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ, ή έχουν λάβει μόνο μέτρια αντιρετροϊκή θεραπεία σε όχι προχωρημένη φάση της νόσου. Σε ασθενείς με υψηλό ιικό φορτίο (> 100000 αντίγραφα/mL) η επιλογή της θεραπείας χρειάζεται ιδιαίτερη θεώρηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνολικά, η ιολογική καταστολή με αυτό το τριπλό σχήμα νουκλεοσιδίων μπορεί να υπολείπεται αυτής που επιτυγχάνεται με άλλες συνδυασμένες θεραπείες, ιδιαίτερα με αυτές που περιλαμβάνουν ενισχυμένους αναστολείς Πρωτεάσης ή μη-νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, επομένως η χρήση του Trizivir θα πρέπει να εξετάζεται μόνο υπό ειδικές συνθήκες (π.χ. συν-λοίμωξη με φυματίωση).

Πριν από την έναρξη θεραπείας με αβακαβίρη, πρέπει να γίνεται εξέταση για παρουσία αλληλίου HLA-B\*5701 σε κάθε ασθενή με HIV λοίμωξη, ανεξάρτητα από την φυλετική προέλευση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αβακαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν το αλληλίο HLA-B\*5701.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Η συνιστώμενη δόση του Trizivir σε ενήλικες (18 ετών και άνω) είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.

Το Trizivir μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Όταν ενδείκνυται διακοπή της θεραπείας για ένα από τα δραστικά συστατικά του Trizivir, ή όταν απαιτείται μείωση της δόσης, η αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη διατίθενται και ξεχωριστά.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ενώ δε χρειάζεται ρύθμιση της δόσης της αβακαβίρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης κάθαρσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως, επειδή μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης, συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά παρασκευάσματα αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  mL/min). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευτούν τις μεμονωμένες περιλήψεις των χαρακτηριστικών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Το Trizivir δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η χρήση του Trizivir δεν συνιστάται εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) απαιτείται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα, αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Επειδή όμως λόγω ηλικίας μπορεί να υπάρχουν αλλαγές, όπως μείωση της νεφρικής λειτουργίας και αλλαγές στις αιματολογικές παραμέτρους, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trizivir σε εφήβους και παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Μπορεί να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης της ζιδοβουδίνης, αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πέσουν χαμηλότερα από 9 g/dl ή 5,59 mmol/l ή ο αριθμός των ουδετερόφιλων πέσει κάτω από  $1,0 \times 10^9/l$  (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Επειδή η ρύθμιση της δόσης του Trizivir δεν είναι δυνατή, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά παρασκευάσματα αβακαβίρης, ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευτούν τις μεμονωμένες περιλήψεις των χαρακτηριστικών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην

παράγραφο 6.1. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8.

Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Λόγω της δραστικής ουσίας ζιδοβουδίνης, το Trizivir αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη φυσιολογικά χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ), ή αντικανονικά χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ( $< 7,5 \text{ g/dl}$  ή  $4,65 \text{ mmol/l}$ ), (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σ' αυτό το τμήμα περιλαμβάνονται οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με την αβακαβίρη, τη λαμιβουδίνη και τη ζιδοβουδίνη. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετες προφυλάξεις ή προειδοποιήσεις σχετικά με το συνδυασμένο Trizivir.

##### Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8)

Η αβακαβίρη συσχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR) (βλέπε παράγραφο 4.8) που χαρακτηρίζονται από πυρετό και/ή εξάνθημα με άλλα συμπτώματα που υποδεικνύουν πολυοργανική συμμετοχή. HSR έχουν παρατηρηθεί με την αβακαβίρη, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή και σε σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρες, όταν δεν αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα.

Ο κίνδυνος εμφάνισης HSR στην αβακαβίρη είναι μεγάλος για τους ασθενείς που είναι θετικοί για το αλληλίο HLA-B\*5701. Ωστόσο, HSR στην αβακαβίρη έχουν αναφερθεί σε χαμηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που δεν φέρουν αυτό το αλληλίο.

Ως εκ τούτου θα πρέπει να τηρούνται τα ακόλουθα

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει πάντα να τεκμηριώνεται η κατάσταση ως προς το HLA-B\*5701.
- Η χορήγηση του Trizivir δεν πρέπει ποτέ να ξεκινάει σε ασθενείς που είναι θετικοί για το HLA-B\*5701, αλλά ούτε και σε ασθενείς που είναι αρνητικοί για το HLA-B\*5701 οι οποίοι είχαν πιθανολογούμενη εμφάνιση HSR στην αβακαβίρη μετά από λήψη προηγούμενου σχήματος που περιέχει αβακαβίρη. (π.χ., Kivexa, Ziagen, Triumeq)
- Σε περίπτωση που πιθανολογείται HSR, **η χορήγηση του Trizivir θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση**, ακόμα και εν απουσία του αλληλίου HLA-B\*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Trizivir μετά την έναρξη υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.
- Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Trizivir για λόγους πιθανολογούμενης HSR, το Trizivir ή οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αβακαβίρη (π.χ., Kivexa, Ziagen, Triumeq) **δεν πρέπει ποτέ να επαναχορηγείται**.
- Η εκ νέου έναρξη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη μετά από πιθανολογούμενη HSR στην αβακαβίρη μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εντός ωρών. Αυτή η υποτροπή είναι συνήθως πιο σοβαρή σε σύγκριση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο.
- Για να αποφευχθεί η εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης, οι ασθενείς που έχουν εμφανίσει πιθανολογούμενη HSR πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να απορρίπτουν τα απομένοντα δισκία Trizivir.

##### *Κλινική περιγραφή των HSR στην αβακαβίρη*

Η HSR στην αβακαβίρη έχει χαρακτηριστεί καλά σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της

μετεγκριτικής παρακολούθησης. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων έξι εβδομάδων (διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση 11 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη, **αν και αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.**

Σχεδόν όλες οι HSR στην αβακαβίρη περιλαμβάνουν πυρετό και/ή εξάνθημα. Άλλα σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί στο πλαίσιο των HSR στην αβακαβίρη περιγράφονται λεπτομερώς στην παράγραφο 4.8 (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών), συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτά τα συμπτώματα **μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση των HSR ως νόσημα του αναπνευστικού (πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα) ή γαστρεντερίτιδα.**

Τα συμπτώματα σχετικά με αυτή την HSR επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή του ασθενή. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως παρέρχονται με τη διακοπή της χορήγησης της αβακαβίρης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς που έχουν διακόψει την αβακαβίρη για λόγους εκτός των συμπτωμάτων HSR έχουν επίσης εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις εντός ωρών από την εκ νέου έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε περιβάλλον όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια.

#### Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση συνήθως συνδεόμενη με ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση έχει αναφερθεί με τη χρήση ζιδοβουδίνης. Πρώιμα συμπτώματα (συμπτωματική υπεργαλακταιμία) περιλαμβάνουν ήπια δυσπεπτικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος), μη ειδική κακουχία, απώλεια ορέξεως, απώλεια βάρους, αναπνευστικά συμπτώματα (ταχύπνοια και/ή βαθιά αναπνοή) ή νευρολογικά συμπτώματα (περιλαμβανομένης της κινητικής αδυναμίας).

Η γαλακτική οξέωση έχει υψηλή θνησιμότητα και μπορεί να σχετίζεται με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η γαλακτική οξέωση γενικά εμφανίστηκε μετά από λίγους ή μερικούς μήνες θεραπείας.

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη θα πρέπει να διακόπτεται με την εμφάνιση συμπτωματικής υπεργαλακταιμίας και μεταβολικής/γαλακτικής οξέωσης, προοδευτικής ηπατομεγαλίας, ή ραγδαία αυξανόμενων επιπέδων αμινοτρανσφεράσης.

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται ζιδοβουδίνη σε οποιοδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο και ηπατική στεάτωση (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και αλκοόλης). Οι ασθενείς που έχουν επίσης μολυνθεί από ηπατίτιδα C και κάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μπορεί να απαρτίζουν ομάδα ιδιαίτερου κινδύνου.

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

#### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές

(υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

### Λιποατροφία

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη έχει συσχετιστεί με απώλεια υποδόριου λίπους, η οποία έχει συνδεθεί με μιτοχονδριακή τοξικότητα. Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της λιποατροφίας σχετίζονται με την αθροιστική έκθεση. Αυτή η απώλεια λίπους, η οποία είναι περισσότερο έκδηλη στο πρόσωπο, στα άκρα και στους γλουτούς, ενδέχεται να μην είναι αναστρέψιμη ύστερα από μετάβαση σε ένα σχήμα που δεν περιέχει ζιδοβουδίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για σημεία λιποατροφίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ζιδοβουδίνη και προϊόντα που περιέχουν ζιδοβουδίνη (Combivir και Trizivir). Εάν υπάρχει υποψία για ανάπτυξη λιποατροφίας, θα πρέπει να γίνεται μετάβαση σε ένα εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα.

### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία (συνήθως δευτεροπαθώς στην ουδετεροπενία) μπορεί να συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ζιδοβουδίνη. Αυτές εμφανίζονται πιο συχνά σε υψηλότερες δόσεις ζιδοβουδίνης (1200-1500 mg/ημέρα) και σε ασθενείς με πτωχή μυελική εφεδρεία πριν από τη θεραπεία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο. Γι' αυτό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά οι αιματολογικές παράμετροι, (βλέπε παράγραφο 4.3) σε ασθενείς που λαμβάνουν Trizivir. Αυτές οι αιματολογικές επιδράσεις δεν παρατηρούνται συνήθως πριν από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας. Για ασθενείς με προχωρημένη συμπτωματική HIV νόσο, συνιστάται γενικά να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις τουλάχιστον κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και τουλάχιστον κάθε μήνα από εκεί και πέρα.

Σε ασθενείς με πρώιμη HIV ασθένεια, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συχνές. Ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενή, μπορεί να γίνονται αιματολογικές εξετάσεις λιγότερο συχνά, για παράδειγμα κάθε ένα με τρεις μήνες. Επιπροσθέτως μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης της ζιδοβουδίνης, σε περίπτωση σοβαρής αναιμίας ή καταστολής του μυελού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trizivir, ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού των οστών (π.χ. αιμοσφαιρίνη < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ή αριθμό ουδετερόφιλων < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l) (βλέπε παράγραφο 4.2). Επειδή η ρύθμιση της δόσης του Trizivir δεν είναι δυνατόν να γίνει, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά παρασκευάσματα αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τα φύλλα οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

### Παγκρεατίτιδα

Περιστατικά παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη. Εν τούτοις είναι ασαφές αν αυτά τα περιστατικά οφείλονταν στη

θεραπεία με το φάρμακο ή την υποκείμενη HIV νόσο. Η θεραπεία με το Trizivir θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν τα κλινικά σημεία, συμπτώματα ή μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη παγκρεατίτιδας.

### Ηπατική νόσος

Εάν η λαμβουδίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα για τη θεραπεία του HIV και του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λαμβουδίνης στην (HBV) είναι διαθέσιμες στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Zeffix.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trizivir δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες. Το Trizivir δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα

Εάν το Trizivir διακοπεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδικός έλεγχος τόσο της ηπατικής λειτουργίας όσο και των δεικτών πολλαπλασιασμού του HBV, καθώς διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα παροξυσμό της ηπατίτιδας (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Zeffix).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

### Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C

Η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5)

### Παιδιά και έφηβοι

Λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων η χρήση του Trizivir σε παιδιά ή εφήβους δεν συνιστάται. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αναγνωρισθούν.

### Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι το Trizivir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύουν την HIV λοίμωξη και ότι μπορεί να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης. Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση σχετικών με HIV παθήσεων.

#### Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρήσης αβακαβίρης. Αυτοί που μελετήθηκαν, ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία από αντιρετροϊκά. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έδειξαν περιορισμένο αριθμό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και δεν μπορούν να αποκλείσουν μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Συνολικά τα διαθέσιμα δεδομένα από ομάδες παρατήρησης και από τυχαιοποιημένες δοκιμές, δείχνουν κάποια ανακολουθία, έτσι ώστε δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ούτε να απορρίψουν μία αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με αβακαβίρη και κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένος βιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί μία πιθανή αύξηση του κινδύνου. Όταν συνταγογραφείται το Trizivir θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες ώστε να ελαχιστοποιηθούν όλοι οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

#### Χορήγηση σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που λαμβάνουν Trizivir μπορεί να παρουσιάσουν 1,6 έως 3,3 φορές υψηλότερη έκθεση στη λαμβουδίνη (AUC) από τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 50$  mL/min. Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που συγκρίνουν το Trizivir με τα επιμέρους συστατικά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που έλαβαν προσαρμοσμένη δόση λαμβουδίνης. Στις αρχικές εγκριτικές δοκιμές της λαμβουδίνης σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη, υψηλότερες εκθέσεις λαμβουδίνης συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά αιματολογικής τοξικότητας (ουδετεροπενία και αναιμία), αν και η διακοπή λόγω ουδετεροπενίας ή αναιμίας εμφανίστηκε καθεμία σε  $<1\%$  των ατόμων. Ενδέχεται να εμφανιστούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη (όπως γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές).

Οι ασθενείς με παρατεταμένη κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min που λαμβάνουν Trizivir θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη, ιδίως αιματολογικές τοξικότητες. Εάν εμφανιστεί νέα ή επιδεινούμενη ουδετεροπενία ή αναιμία, ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης της λαμβουδίνης, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες της λαμβουδίνης η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το Trizivir. Το Trizivir θα πρέπει να διακόπτεται και τα επιμέρους συστατικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος.

#### Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος ικανοποιητικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Trizivir όταν συγχρησιμοποιείται με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), ή με αναστολείς πρωτεάσης (PIs) (βλέπε παράγραφο 5.1).



Το Trizivir δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη.

Η συγχορήγηση σταβουδίνης και ζιδοβουδίνης θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Trizivir περιέχει αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη, και συνεπώς κάθε αλληλεπίδραση που έχει προσδιορισθεί για τα επιμέρους συστατικά ισχύει και για το Trizivir. Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται από ένζυμα UDP-γλυκουρονυλ-τρανσφεράσης (UGT) και την αλκοολική αφυδρογονάση. Η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων των UGT ενζύμων ή ουσιών που αποβάλλονται μέσω αλκοολικής αφυδρογονάσης, μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στην αβακαβίρη. Η ζιδοβουδίνη μεταβολίζεται κυρίως από UGT ένζυμα. Η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων των UGT ενζύμων μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη ζιδοβουδίνη. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται δια των νεφρών. Η ενεργός νεφρική απέκκριση της λαμβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω οργανικών κατιονικών μεταφορέων (OCT). Η συγχορήγηση λαμβουδίνης με αναστολείς OCT μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λαμβουδίνη.

Η αβακαβίρη, η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη δεν μεταβολίζονται σημαντικά από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P<sub>450</sub> (όπως το CYP 3A4, CYP 2C9 ή το CYP 2D6) ούτε επάγουν αυτό το σύστημα ενζύμων. Η λαμβουδίνη και η ζιδοβουδίνη δεν αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P<sub>450</sub>. Η αβακαβίρη παρουσιάζει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του μεταβολισμού που προκαλείται από το CYP3A4 και έχει δείχθει in vitro ότι δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP2C9 ή CYP 2D6. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η αβακαβίρη έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει το κυτόχρωμα P<sub>450</sub> 1A1 (CYP1A1). Ως εκ τούτου, υπάρχει μικρή πιθανότητα να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα, όπως αναστολείς πρωτεάσης, μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς, καθώς και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από κύρια ενζυμικά συστήματα του P<sub>450</sub>.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Ο παρακάτω κατάλογος δεν θα πρέπει να θεωρείται πλήρης αλλά είναι αντιπροσωπευτικός των κατηγοριών που μελετήθηκαν.

<b>Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Διδανοσίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Διδανοσίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Διδανοσίνη /Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Σταβουδίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Ο συνδυασμός δεν συνιστάται.

Σταβουδίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Σταβουδίνη /Ζιδοβουδίνη	Ο in vitro ανταγωνισμός της αντι HIV δράσης μεταξύ σταβουδίνης και ζιδοβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα και των δύο φαρμάκων.	
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
Ατοβακόνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.
Ατοβακόνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Ατοβακόνη /Ζιδοβουδίνη (750 mg δύο φορές την ημέρα με φαγητό/200 mg τρεις φορές την ημέρα)	Ζιδοβουδίνη AUC ↑33% Ατοβακόνη AUC ↔	
Κλαριθρομυκίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Ξεχωριστή χορήγηση Trizivir και κλαριθρομυκίνης με διαφορά τουλάχιστον 2 ωρών.
Κλαριθρομυκίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Κλαριθρομυκίνη /Ζιδοβουδίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα/100 mg κάθε 4 ώρες)	Ζιδοβουδίνη AUC ↓12%	
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη η (Κο-τριμοξαζόλη) /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας του Trizivir, εκτός αν ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).  Όταν απαιτείται η συγχορήγηση με κο-τριμοξαζόλη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Οι υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης για τη θεραπεία της πνευμονίας από <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) και της τοξοπλάσμωσης δεν έχουν μελετηθεί και θα πρέπει να αποφεύγονται.
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη η (Κο-τριμοξαζόλη) /Λαμβουδίνη (160mg/800mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300mg μονή δόση)	Λαμβουδίνη: AUC ↑40%  Τριμεθοπρίμη: AUC ↔ Σουλφομεθοξαζόλη : AUC ↔  (Αναστολή του οργανικού συστήματος μεταφοράς των οργανικών κατιόντων)	
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη η (Κο-τριμοξαζόλη) /Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	

Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)	Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Φλουκοναζόλη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.
Φλουκοναζόλη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Φλουκοναζόλη /Ζιδοβουδίνη (400 mg άπαξ ημερησίως /200 mg τρεις φορές την ημέρα)	Ζιδοβουδίνη AUC ↑74% (αναστολή της UGT)	Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη

		ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ</b>		
Ριφαμπικίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων αβακαβίρης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT.	Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.
Ριφαμπικίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.
Ριφαμπικίνη /Ζιδοβουδίνη (600mg άπαξ ημερησίως /200 mg τρεις φορές την ημέρα)	Ζιδοβουδίνη AUC ↓48% (επαγωγή της UGT)	
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Φαινοβαρβιτάλη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων αβακαβίρης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT.	Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.
Φαινοβαρβιτάλη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Φαινοβαρβιτάλη /Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων ζιδοβουδίνης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT.	
Φαινυτοΐνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων αβακαβίρης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT.	Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.  Παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης.
Φαινυτοΐνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Φαινυτοΐνη /Ζιδοβουδίνη	Φαινυτοΐνη AUC ↑↓	
<b>Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση</b>
Βαλπροϊκό οξύ /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.  Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).
Βαλπροϊκό οξύ /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Βαλπροϊκό οξύ /Ζιδοβουδίνη (250 mg ή 500 mg τρεις φορές την ημέρα/100 mg τρεις φορές την ημέρα)	Ζιδοβουδίνη AUC ↑80% (αναστολή της UGT)	
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ (ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η2 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ)</b>		

Ρανιτιδίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Ρανιτιδίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Η ρανιτιδίνη αποβάλλεται μερικώς μόνο από το νεφρικό σύστημα μεταφοράς οργανικών κατιόντων.	
Ρανιτιδίνη /Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Σιμετιδίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Σιμετιδίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Η σιμετιδίνη αποβάλλεται μερικώς μόνο από το νεφρικό οργανικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς.	
Σιμετιδίνη /Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	

Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)	Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση
<b>ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ</b>		
Κλαδριβίνη/Λαμβουδίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.</p> <p><i>In vitro</i> η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης που οδηγεί σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης</p>	Επομένως η συγχορήγηση λαμβουδίνης και κλαδριβίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη /Αβακαβίρη (40 έως 90mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες/600mg μονή δόση, στη συνέχεια 600mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες)	<p>Αβακαβίρη: AUC ↔ C<sub>max</sub> ↓35%</p> <p>Μεθαδόνη: CL/F ↑22%</p>	Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).
Μεθαδόνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Η ρύθμιση της δοσολογίας της μεθαδόνης δεν είναι πιθανή στους περισσότερους ασθενείς. Περιστασιακά μπορεί να χρειασθεί επαναρύθμιση της μεθαδόνης.
Μεθαδόνη /Ζιδοβουδίνη (30 έως 90 mg άπαξ ημερησίως/200 mg κάθε 4 ώρες)	<p>Ζιδοβουδίνη AUC ↑43%</p> <p>Μεθαδόνη AUC ↔</p>	
<b>ΠΕΤΙΝΟΕΙΔΗ</b>		
Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)/Αβακαβίρη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.</p> <p>Πιθανή αλληλεπίδραση λόγω κοινής οδού αποβολής μέσω αλκοολικής διυδρογονάσης.</p>	Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.
Ρετινοειδείς ενώσεις ( π.χ. ισοτρετινοΐνη)/ Λαμβουδίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Ρετινοειδείς ενώσεις ( π.χ. ισοτρετινοΐνη)/ Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	

Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)	Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση
<b>ΟΥΡΙΚΟΑΠΕΚΚΡΙΤΙΚΑ</b>		
Προβενεσίδη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Καθώς είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα, η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).
Προβενεσίδη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Προβενεσίδη /Ζιδοβουδίνη (500 mg τέσσερις φορές την ημέρα/2mg/kg τρεις φορές την ημέρα)	Ζιδοβουδίνη AUC ↑106% (αναστολή της UGT)	
<b>ΔΙΑΦΟΡΑ</b>		
Αιθανόλη /Αβακαβίρη (0,7 g/kg μονή δόση/600mg μονή δόση)	Αβακαβίρη: AUC ↑41% Αιθανόλη: AUC ↔  (Αναστολή της αλκοολικής διυδρογενάσης)	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Αιθανόλη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Αιθανόλη /Ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Λαμβουδίνη	Μονή δόση πόσιμοι διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg  Λαμβουδίνη:  AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση Trizivir με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.
Riociguat/Αβακαβίρη	Riociguat ↑ In vitro, η αβακαβίρη αναστέλλει το CYP1A1. Η ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης riociguat (0,5 mg) σε ασθενείς με HIV που λαμβάνουν το συνδυασμό αβακαβίρης/ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης (600mg/50mg/300mg μία φορά την ημέρα) οδήγησε σε περίπου 3 φορές υψηλότερη AUC <sub>(0-∞)</sub> του riociguat σε σύγκριση με ιστορική τιμή AUC <sub>(0-∞)</sub> του riociguat που αναφέρθηκε σε υγιή άτομα.	Η δόση του riociguat μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί. Συμβουλευτείτε τις συνταγογραφικές πληροφορίες του riociguat για συστάσεις δοσολογίας.

Συντομογραφίες: ↑ = Αύξηση, ↓=μείωση, ↔= όχι σημαντική μεταβολή, AUC=περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου, C<sub>max</sub>=μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση  
CL/F=φαινομενική από του στόματος κάθαρση

Έχει αναφερθεί παρόξυνση της αναιμίας λόγω της ριμπαβιρίνης, όταν η ζιδοβουδίνη αποτελεί μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί. Η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε συνδυαστικό θεραπευτικό σχήμα ART, εάν αυτό χρησιμοποιείται ήδη. Αυτό θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας επαγόμενης από τη ζιδοβουδίνη.

Η συγχορήγηση, ιδιαίτερα η οξεία θεραπεία, με δυνητικά νεφροτοξικά ή μυελοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. συστηματική χορήγηση πενταμιδίνης, δαψόνη, πυριμεθαμίνη, κο-τριμοξαζόλη, αμφοτερικίνη, φλουκυτοκίνη, γκανσικλοβίρη, ιντερφερόνη, βινκριστίνη, βινβλαστίνη και δοξορουμπισίνη), μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ζιδοβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν η συγχορήγηση Trizivir με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα είναι απαραίτητη, τότε θα πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον μέτρα ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας και των αιματολογικών παραμέτρων, και εφόσον χρειασθεί, θα πρέπει να μειώνεται η δοσολογία ενός η περισσότερων παραγόντων.

Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από κλινικές δοκιμές δεν δείχνουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ζιδοβουδίνη κατά τη συγχορήγηση με κοτριμοξαζόλη (βλέπε ανωτέρω πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις λαμιβουδίνης και κοτριμοξαζόλης), αερόλυμα πενταμιδίνης, πυριμεθαμίνη και ασικλοβίρη σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Ως γενικός κανόνας, κατά την απόφαση χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης με HIV σε έγκυες γυναίκες και ακολούθως στη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στα νεογνά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία από έγκυες γυναίκες. Στην προκειμένη περίπτωση, η χρήση της ζιδοβουδίνης σε έγκυες γυναίκες, με επακόλουθη θεραπεία των νεογέννητων βρεφών, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο έμβρυο.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Trizivir κατά την εγκυμοσύνη. Ένας μέτριος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες που έλαβαν τις επιμέρους δραστικές ουσίες αβακαβίρη, λαμιβουδίνη και ζιδοβουδίνη σε συνδυασμό, δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα (περισσότερες από 300 εκβάσεις από εκθέσεις κατά το πρώτο τρίμηνο). Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες που έλαβαν λαμιβουδίνη ή ζιδοβουδίνη δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα (περισσότερες από 3000 εκβάσεις από εκθέσεις κατά το πρώτο τρίμηνο η κάθε μία, από τις οποίες περισσότερες από 2000 εκβάσεις περιελάμβαναν έκθεση τόσο σε λαμιβουδίνη όσο και σε ζιδοβουδίνη). Ένας μέτριος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 600 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα για την αβακαβίρη. Ο κίνδυνος δυσμορφικής τοξικότητας θεωρείται μη πιθανός στους ανθρώπους σύμφωνα με τα προαναφερόμενα μετρίου αριθμού δεδομένα.

Τα δραστικά συστατικά του Trizivir είναι δυνατόν να αναστείλουν την αντιγραφή του DNA, η ζιδοβουδίνη έχει δείξει καρκινογόνο δράση δια μέσου του πλακούντα σε μελέτη με ζώα και η αβακαβίρη είναι καρκινογόνος σε μοντέλα ζώων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα, στους οποίους χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμιβουδίνη, όπως το Trizivir, και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμιβουδίνη.

### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα νουκλεοσιδικά και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vivo* και *in vitro* ότι προκαλούν μιτοχονδριακές βλάβες ποικίλου βαθμού. Υπάρχουν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί κατά την ενδομήτρια ζωή και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Θηλασμός

Η αβακαβίρη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η αβακαβίρη απεκκρίνεται επίσης στο ανθρώπινο γάλα.

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (<4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγούνται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 mg ζιδοβουδίνης σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV, η μέση συγκέντρωση ζιδοβουδίνης στο μητρικό γάλα και στον ορό ήταν παρόμοια.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι ούτε η αβακαβίρη ούτε η λαμβουδίνη ούτε η ζιδοβουδίνη είχαν κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Στον άνδρα η ζιδοβουδίνη δεν έχει δείξει ότι επηρεάζει τον αριθμό, τη μορφολογία και την κινητικότητα του σπέρματος.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενή και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Trizivir πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη θεώρηση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων από τον ασθενή.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια θεραπείας της νόσου HIV με αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ξεχωριστά ή σε συνδυασμό. Επειδή το Trizivir περιέχει αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη, αναμένονται οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των ουσιών.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με κάθε μία από τις ουσίες ξεχωριστά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την αβακαβίρη, τη λαμβουδίνη και τη ζιδοβουδίνη συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Παρουσιάζονται ανά σύστημα του οργανισμού, κατηγορία οργάνων και απόλυτη συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (> 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Χρειάζεται προσοχή για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα αντίδρασης υπερευαισθησίας αν εμφανισθούν οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τις επί μέρους ουσίες του Trizivir



<b>Αβακαβίρη</b>	<b>Λαμβουδίνη</b>	<b>Ζιδοβουδίνη</b>
<b>ΠΡΟΣΟΧΗ:</b> για πληροφορίες σχετικά με την υπερευαισθησία στην αβακαβίρη, βλέπε τις πληροφορίες που δίδονται παρακάτω με τίτλο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών		
<b>Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη</b>		
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
	<i>Όχι συχνές:</i> ουδετεροπενία, αναιμία (περιστασιακά σοβαρές), θρομβοπενία <i>Πολύ σπάνιες:</i> αμιγής απλασία ερυθράς σειράς	<i>Συχνές:</i> αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία <i>Όχι συχνές:</i> θρομβοπενία και παγκυτταροπενία με υποπλασία του μυελού <i>Σπάνιες:</i> αμιγής απλασία ερυθράς σειράς <i>Πολύ σπάνιες:</i> απλαστική αναιμία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
<i>Συχνές:</i> υπερευαισθησία		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
<i>Συχνές:</i> ανορεξία <i>Πολύ σπάνιες:</i> Γαλακτική οξέωση	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Γαλακτική οξέωση	<i>Σπάνιες:</i> ανορεξία, γαλακτική οξέωση απουσία υποξαιμίας
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
		<i>Σπάνιες:</i> ανησυχία, κατάθλιψη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
<i>Συχνές:</i> κεφαλαλγία	<i>Συχνές:</i> κεφαλαλγία, αϋπνία <i>Πολύ σπάνιες:</i> περιφερική νευροπάθεια (παραισθησίες)	<i>Πολύ συχνές:</i> κεφαλαλγία <i>Συχνές:</i> ζάλη <i>Σπάνιες:</i> αϋπνία, παραισθησία, υπνηλία, απώλεια διανοητικής ικανότητας, σπασμοί
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
		<i>Σπάνιες:</i> καρδιομυοπάθεια
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
	<i>Συχνές:</i> βήχας, ρινικά συμπτώματα	<i>Όχι συχνές:</i> δύσπνοια <i>Σπάνιες:</i> βήχας
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
<i>Συχνές:</i> ναυτία, έμετος, διάρροια <i>Σπάνιες:</i> παγκρεατίτιδα	<i>Συχνές:</i> ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια <i>Σπάνιες:</i> αυξήσεις της αμυλάσης ορού, παγκρεατίτιδα	<i>Πολύ συχνές:</i> Ναυτία <i>Συχνές:</i> ναυτία, κοιλιακό άλγος και διάρροια <i>Όχι συχνές:</i> μετεωρισμός <i>Σπάνιες:</i> υπέρχρωση του βλεννογόνου του στόματος, διαταραχή της γεύσης, δυσπεψία, παγκρεατίτιδα

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		
	<i>Οχι συχνές:</i> παροδικές αυξήσεις ηπατικών ενζύμων (AST, ALT) <i>Σπάνιες:</i> ηπατίτιδα	<i>Συχνές:</i> αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης στο αίμα <i>Σπάνιες:</i> ηπατικές διαταραχές όπως σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση,
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
<i>Συχνές:</i> εξάνθημα (χωρίς συστηματικά συμπτώματα) <i>Πολύ σπάνιες:</i> πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση	<i>Συχνές:</i> εξάνθημα, αλωπεκία	<i>Οχι συχνές:</i> εξάνθημα και κνησμός <i>Σπάνιες:</i> , υπέρχρωση δέρματος και ονύχων, κνίδωση και εφίδρωση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
	<i>Συχνές:</i> αρθραλγία, μυϊκές διαταραχές <i>Σπάνιες:</i> ραβδομύωση	<i>Συχνές:</i> μυαλγία <i>Οχι συχνές:</i> μυοπάθεια
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
		<i>Σπάνιες:</i> συχουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>		
		<i>Σπάνιες:</i> γυναιομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
<i>Συχνές:</i> πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κόπωσης	<i>Συχνές,</i> αίσθημα κόπωσης, κακουχία, πυρετός	<i>Συχνές:</i> κακουχία <i>Οχι συχνές:</i> πυρετός, γενικευμένο άλγος και αίσθημα αδιαθεσίας <i>Σπάνιες:</i> ρίγη, θωρακικό άλγος και γριππώδης συνδρομή

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον πιο κάτω πίνακα εμφανίζονται συχνά (ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, λήθαργος, εξάνθημα) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Επομένως ασθενείς με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την παρουσία αυτής της υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης στις οποίες δεν μπορούσε να αποκλειστεί η υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη*

Παρακάτω παρατίθενται τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της HSR. Αυτά έχουν προσδιοριστεί είτε από κλινικές μελέτες ή από τη μετεγκριτική παρακολούθηση. Αυτά που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον το 10% των ασθενών με αντίδραση υπερευαισθησίας παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας θα εμφανίσουν πυρετό και/ή εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό) ως μέρος του συνδρόμου, ωστόσο έχουν εμφανιστεί και αντιδράσεις χωρίς εξάνθημα ή πυρετό. Άλλα βασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν γαστρεντερικά, αναπνευστικά ή λειτουργικά συμπτώματα όπως λήθαργο και αίσθημα κακουχίας.

Δέρμα	<b>Εξάνθημα</b> (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνίδωση)
Γαστρεντερικό σύστημα	<b>Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος</b> , εξέλκωση του στόματος.
Αναπνευστικό σύστημα	<b>Δύσπνοια, βήχας</b> , πονόλαιμος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αναπνευστική ανεπάρκεια
Διάφορα	<b>Πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας</b> , οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία
Νευρολογικά/Ψυχιατρικά	<b>Κεφαλαλγία</b> , παραισθησία
Αιματολογικά	Λεμφοπενία
Ήπαρ/πάγκρεας	<b>Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας</b> , ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια
Μυοσκελετικό σύστημα	<b>Μυαλγία</b> , σπανίως μυόλυση, αρθραλγία, αυξημένη τιμή κρεατινοφωσφοκινάσης
Ουροποιητικό	Αυξημένη τιμή κρεατινίνης, νεφρική ανεπάρκεια.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την HSR επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα.

Η εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης μετά από HSR στην αβακαβίρη οδηγεί σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εντός ωρών. Αυτή η υποτροπή της HSR είναι συνήθως πιο σοβαρή σε σύγκριση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν επίσης εμφανιστεί σπάνια μετά από την εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης σε ασθενείς που εμφάνισαν μόνο ένα από τα βασικά συμπτώματα υπερευαισθησίας (βλ. παραπάνω) πριν από τη διακοπή της αβακαβίρης, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν ξεκινήσει εκ νέου τη θεραπεία χωρίς να προηγούνται συμπτώματα HSR (δηλ., ασθενείς που στο παρελθόν είχε θεωρηθεί ότι δείχνουν ανοχή στην αβακαβίρη).

#### *Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη ζιδοβουδίνη*

Αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία, εμφανίζονται πιο συχνά σε υψηλές δόσεις (1.200 – 1.500 mg/ημέρα) και σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο (ειδικά όταν υπάρχει χαμηλό απόθεμα μυελού των οστών πριν από τη θεραπεία) και ειδικά σε ασθενείς με αριθμό κυττάρων CD4 μικρότερο από 100/mm<sup>3</sup>. Μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας μπορεί να είναι αναγκαία (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αναιμία μπορεί να χρειάζεται μεταγγίσεις.

Η εμφάνιση ουδετεροπενίας ήταν επίσης αυξημένη σε ασθενείς των οποίων ο αριθμός των ουδετερόφιλων, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τα επίπεδα βιταμίνης B<sub>12</sub> στον ορό ήταν χαμηλά στην αρχή της θεραπείας με ζιδοβουδίνη.

#### *Γαλακτική οξέωση*

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη έχει σχετισθεί με περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, ορισμένες φορές θανατηφόρες, συνήθως συνδεδεμένες με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Λιποατροφία*

Η θεραπεία με ζιδοβουδίνη έχει συσχετιστεί με απώλεια υποδόριου λίπους, η οποία είναι περισσότερο έκδηλη στο πρόσωπο, στα άκρα και στους γλουτούς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Trizivir θα πρέπει να εξετάζονται και να ρωτώνται συχνά για σημεία λιποατροφίας. Εάν διαπιστωθεί η ανάπτυξη λιποατροφίας, η θεραπεία με Trizivir δεν θα πρέπει να συνεχίζεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με το Trizivir. Δεν έχουν προσδιορισθεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με αβακαβίρη, ζιδοβουδίνη ή λαμβουδίνη, εκτός από αυτά που αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία όπου χρειάζεται. Επειδή η λαμβουδίνη είναι διαλυτή, σε περίπτωση υπερβολικής λήψης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρ' όλο που δεν έχει μελετηθεί. Η αιμοδιύλιση και η περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται ότι έχουν περιορισμένη επίδραση στην κάθαρση της ζιδοβουδίνης, αλλά αυξάνουν την κάθαρση του γλυκουρονικού μεταβολίτη. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

#### Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά την θεραπεία λοιμώξεων από τον HIV, συνδυασμοί, Κωδικός ATC: J05AR04.

#### Μηχανισμός δράσης:

Η αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη είναι NRTI και ισχυροί, εκλεκτικοί αναστολείς του HIV-1 και HIV-2.

Και τα τρία φάρμακα μεταβολίζονται διαδοχικά από ενδοκυτταρικές κινάσες σε 5-τριφωσφορικά

(TP). Η λαμβουδίνη-TP, η καρβοβίρη-TP (η δραστική τριφωσφορική μορφή της αβακαβίρης) και η ζιδοβουδίνη-TP είναι υποστρώματα για, αλλά και ανταγωνιστικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV. Όμως η κύρια αντι-ική λειτουργία γίνεται μέσω της ενσωμάτωσης των μονοφωσφορικών μορφών στην άλυσο του ιικού DNA, με τον επακόλουθο τερματισμό της αλύσου. Τα τριφωσφορικά των αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης έχουν σημαντικά μικρότερη συγγένεια για τις DNA πολυμεράσες των κυττάρων του ξενιστή.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με λαμβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: αβακαβίρη, διδανοσίνη και νεβιραπίνη). Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με ζιδοβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: αβακαβίρη, διδανοσίνη και ιντερφερόνη άλφα). Η αντιική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια δεν ανταγωνίστηκε όταν συνδυάστηκε με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) διδανοσίνη, εμπρισιταβίνη, σταβουδίνη ή τενοφοβίρη, τον μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη.

#### In vitro αντοχή

Η αντοχή του HIV-1 στη λαμβουδίνη συσχετίζεται με τη μετάλλαξη M184I, ή πιο συχνά τη μετάλλαξη M184V, κοντά στην ενεργή περιοχή της ιικής RT.

Έχουν απομονωθεί *in vitro* στελέχη του HIV-1, ανθεκτικά στην αβακαβίρη, τα οποία συνδέονται με ειδικές γονοτυπικές αλλαγές στην περιοχή του RT κωδικονίου (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115F). Η ιική αντοχή στην αβακαβίρη αναπτύσσεται σχετικά αργά *in vitro* και απαιτεί πολλαπλές μεταλλάξεις για μία κλινικά σχετική αύξηση του EC<sub>50</sub> ως προς τον αρχέγονο τύπο του ιού.

#### In vivo αντοχή (ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία)

Οι μεταλλάξεις M184V ή M184I εμφανίζονται σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που αντιμετωπίστηκαν με αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε λαμβουδίνη.

Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία με σχήμα που περιελάμβανε αβακαβίρη σε μία βασική κλινική μελέτη με Combivir (συνδυασμός σταθερής δόσης λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης) έδειξαν είτε μεταβολές από τη βασική τιμή που δεν σχετίζονταν με τη χρήση NRTI (15%) είτε μόνο επιλογή της M184V ή της M184I (78%). Η συνολική συχνότητα επιλογής για την M184V ή την M184I ήταν υψηλή (85%) ενώ δεν παρατηρήθηκε επιλογή για την L74V, την K65R και την Y115F (βλέπε Πίνακα). Βρέθηκαν επίσης μεταλλάξεις αναλόγων θυμιδίνης (TAM) οι οποίες επιλέχθηκαν από τη ζιδοβουδίνη (8%).

Θεραπεία	Αβακαβίρη + Combivir
<b>Αριθμός ασθενών</b>	282
<b>Αριθμός Ιολογικών Αποτυχιών</b>	43
<b>Αριθμός των Γονότυπων υπό Θεραπεία</b>	40 (100 %)
<b>K65R</b>	0
<b>L74V</b>	0
<b>Y115F</b>	0
<b>M184V/I</b>	34 (85 %)
<b>TAMs<sup>1</sup></b>	3 (8 %)

1. Αριθμός ασθενών με  $\geq 1$  TAM.

Οι μεταλλάξεις TAM μπορεί να επιλεχθούν όταν τα ανάλογα θυμιδίνης συσχετίζονται με αβακαβίρη. Σε μία μετά-ανάλυση έξι κλινικών μελετών, οι μεταλλάξεις TAM δεν επιλέχθηκαν σε σχήματα που

περιείχαν αβακαβίρη χωρίς ζιδοβουδίνη (0/127), αλλά επιλέχθηκαν σε σχήματα που περιείχαν αβακαβίρη και το ανάλογο θυμιδίνης ζιδοβουδίνη (22/86, 26 %). Επιπρόσθετα η επιλογή της L74V και της K65R μειώθηκε όταν συγχωρηγήθηκαν με ZDV (K65R: χωρίς ZDV: 13/127, 10 %; με ZDV: 1/86, 1 %; L74V: χωρίς ZDV: 51/127, 40 %; με ZDV: 2/86, 2 %).

*In vivo* αντοχή (ασθενείς που είχαν ήδη λάβει κάποια θεραπεία)

Οι μεταλλάξεις M184V ή M184I εμφανίζονται σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που αντιμετωπίστηκαν με αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε λαμιβουδίνη και συνεπάγονται υψηλού επιπέδου αντοχή στη λαμιβουδίνη. Στοιχεία *in vitro*, τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμιβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένηση της ιικής λειτουργικότητας). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί. Πράγματι, τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα και καθιστούν αδύνατη την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων αναφορικά με τα παραπάνω δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει πάντοτε να προτιμάται η έναρξη ευαίσθητων NRTI έναντι της διατήρησης της θεραπείας με λαμιβουδίνη. Επομένως, η διατήρηση της θεραπείας με λαμιβουδίνη παρά την εμφάνιση της μετάλλαξης M184V, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι δραστικοί NRTI. Παρομοίως η παρουσία μεταλλάξεων TAM προκαλεί αντοχή στη ZDV.

Κλινικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας στην αβακαβίρη αναδείχθηκε σε στελέχη που απομονώθηκαν κατά την κλινική πράξη σε ασθενείς με ανεξέλεγκτο ιικό πολλαπλασιασμό, οι οποίοι είχαν ήδη λάβει θεραπεία και ήταν ανθεκτικοί σε άλλους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Σε μία μετά-ανάλυση πέντε κλινικών μελετών όπου προστέθηκε ABC για να εντατικοποιήσει τη θεραπεία 166 ατόμων, 123 (74 %) είχαν M184V/I, 50 (30 %) είχαν T215Y/F, 45 (27 %) είχαν M41L, 30 (18 %) είχαν K70R και 25 (15 %) είχαν D67N. Η K65R απουσίαζε ενώ οι L74V και Y115F δεν ήταν συχνές ( $\leq 3$  %). Η στατιστική λογιστική ανάλυση για την προγνωστική αξία του γονοτύπου (προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές HIV-1RNA [vRNA] πλάσματος, αριθμού CD4+ κυττάρων, αριθμού και διάρκειας προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών) έδειξε ότι η παρουσία 3 ή περισσότερων NRTI σχετιζόμενων μεταλλάξεων συνδέθηκε με μειωμένη ανταπόκριση την 4<sup>η</sup> εβδομάδα ( $p=0,015$ ) ή 4 ή περισσότερες μεταλλάξεις κατά την μέση 24<sup>η</sup> εβδομάδα ( $p\leq 0,012$ ). Επιπρόσθετα, η εισαγωγή συμπλόκου στη θέση 69 ή η μετάλλαξη Q151M, συνήθως βρέθηκαν σε συνδυασμό με A62V, V751, F77L και F116Y, προκαλώντας υψηλού επιπέδου αντίσταση στην αβακαβίρη.

Αρχική Μετάλλαξη της Ανάστροφης Μεταγραφάσης	Εβδομάδα 4 (n = 166)		
	N	Μέση Μεταβολή vRNA (log <sub>10</sub> c/mL)	Ποσοστό με <400 αντίγραφα/mL vRNA
Καμία	15	-0.96	40 %
M184V μόνο	75	-0.74	64 %
Οποιαδήποτε NRTI μετάλλαξη	82	-0.72	65 %
Όποιες δύο NRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις	22	-0.82	32 %
Όποιες τρεις NRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις	19	-0.30	5 %
Τέσσερις ή περισσότερες NRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις	28	-0.07	11 %

Φαινοτυπική αντοχή και διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

Η φαινοτυπική αντοχή στην αβακαβίρη απαιτεί M184V με τουλάχιστον άλλη μία εκλεκτική

μετάλλαξη στην αβακαβίρη, ή M184V με πολλαπλές TAM. Η φαινοτυπική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα σε άλλους NRTI με μετάλλαξη M184V ή M184I μόνο, είναι περιορισμένη. Η ζιδοβουδίνη, η διδανασίνη, η σταβουδίνη και η τενοφοβίρη διατηρούν την αντιρετροϊκή δράση τους έναντι τέτοιων στελεχών HIV-1. Η παρουσία της M184V μαζί με K65R αυξάνει την διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ αβακαβίρης τενοφοβίρης, διδανασίνης και λαμβουδίνης και η M184V μαζί με L74V αυξάνει την διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ αβακαβίρης διδανασίνης και λαμβουδίνης. Η παρουσία της M184V μαζί με Y115F αυξάνει την διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ αβακαβίρης και λαμβουδίνης. Με τη χρήση των υπαρχόντων συνιστώμενων αλγορίθμων ανθεκτικότητας μπορεί να καθοδηγηθεί η κατάλληλη χρήση της αβακαβίρης.

Διασταυρούμενη ανοχή μεταξύ αβακαβίρης, λαμβουδίνης ή ζιδοβουδίνης και αντιρετροϊκών από άλλες κατηγορίες π.χ. των αναστολέων πρωτεάσης ή των μη νουκλεοσιδικών αναλόγων της ανάστροφης μεταγραφάσης, δεν είναι πιθανή.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στα πλαίσια μίας διπλής – τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, ελεγχόμενης ως προς το εικονικό φάρμακο, μελετήθηκε συγκριτικά ο συνδυασμός αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης, έναντι του συνδυασμού ινδιναβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης. Λόγω του υψηλού ποσοστού των περιπτώσεων πρόωρης αποχώρησης από την δοκιμή (το 42 % των ασθενών είχε διακόψει την τυχαιοποιημένη αγωγή έως την Εβδομάδα 48), δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα ως προς την ισοδυναμία των δύο σχημάτων κατά την Εβδομάδα 48. Μολονότι η αντι-ικική δράση των δύο συνδυασμών αποδείχθηκε συγκρίσιμη από άποψη αναλογίας ασθενών με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ( $\leq 400$  αντίγραφα/mL, αρχικός πληθυσμός: 47 % έναντι 49 %, πληθυσμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή: 86 % έναντι 94 % για τους συνδυασμούς αβακαβίρης και ινδιναβίρης αντίστοιχα), τα αποτελέσματα στο υποσύνολο των ασθενών με αρχικό υψηλό ιικό φορτίο ( $> 100.000$  αντίγραφα/mL) είναι υπέρ του συνδυασμού της ινδιναβίρης (αρχικός πληθυσμός: 46 % έναντι 55 %, πληθυσμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή: 84 % έναντι 93 % για τους συνδυασμούς αβακαβίρης και ινδιναβίρης αντίστοιχα).

Η ACTG5095 ήταν μία τυχαιοποιημένη (1:1:1), διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε 1147 παύνη HIV-1 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή στο παρελθόν, συγκρίνοντας 3 σχήματα: ζιδοβουδίνη (ZDV), λαμβουδίνη (3TC), αβακαβίρη (ABC), εφαιβιρένζη (EFV) έναντι ZDV/3TC/EFV έναντι ZDV/3TC/ABC. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 32 εβδομάδων, το τριπλό σχήμα με τα τρία νουκλεοσιδικά ανάλογα ZDV/3TC/ABC έδειξε να μειονεκτεί ιολογικά των άλλων δύο σκελών, ανεξάρτητα από το ιικό φορτίο στην αρχή της μελέτης ( $< \text{ή} > 100.000$  αντίγραφα/mL). 26 % των ατόμων στο σκέλος ZDV/3TC/ABC, 16 % στο σκέλος ZDV/3TC/EFV και 13 % στο σκέλος των 4 φαρμάκων εμφάνισαν ιολογική αποτυχία (HIV RNA  $> 200$  αντίγραφα/mL). Την 48η εβδομάδα η αναλογία ατόμων με HIV RNA  $< 50$  αντίγραφα/mL ήταν 63 %, 80 % και 86 % για τα σκέλη ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV και ZDV/3TC/ABC/EFV αντίστοιχα. Η επιτροπή παρακολούθησης των στοιχείων ασφαλείας της μελέτης διέκοψε το σκέλος ZDV/3TC/ABC σε εκείνο το χρονικό σημείο βάσει της μεγαλύτερης αναλογίας ασθενών με ιολογική αποτυχία. Τα υπόλοιπα σκέλη συνέχισαν σε τυφλή μορφή. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 144 εβδομάδων, 25 % των ατόμων του σκέλους ZDV/3TC/ABC/EFV και 26 % του σκέλους ZDV/3TC/EFV κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντα ιολογική αποτυχία. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το χρόνο της πρώτης ιολογικής αποτυχίας ( $p=0.73$ , δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης) μεταξύ των 2 σκελών. Σε αυτή τη μελέτη, η προσθήκη ABC στο ZDV/3TC/EFV δεν βελτίωσε σημαντικά την αποτελεσματικότητα.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Ιολογική αποτυχία (HIV RNA $> 200$ αντίγραφα/mL)	32 εβδομάδες	26 %	16 %	13 %
	144 εβδομάδες	-	26 %	25 %
Ιολογική επιτυχία (48 εβδομάδες HIV RNA $< 50$ αντίγραφα/mL)		63 %	80 %	86 %

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ αντιρετροϊκή θεραπεία, συνδυασμός αβακαβίρης, λαμβουδίνης ζιδοβουδίνης και εφαιβιρένζης, σε μία μικρή ανοικτή μελέτη, η αναλογία ασθενών με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (< 400 αντίγραφα/mL) ήταν περίπου 90 % με 80 % να έχουν < 50 αντίγραφα/mL, μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση του Trizivir σε ασθενείς που είχαν λάβει πολλές γραμμές θεραπείας, ασθενείς στους οποίους απέτυχαν άλλες προηγούμενες θεραπείες, ή σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (κύτταρα CD4 < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup>).

Ο βαθμός του θεραπευτικού οφέλους αυτού του νουκλεοσιδικού συνδυασμού σε ασθενείς που έχουν λάβει πολλές γραμμές θεραπείας εξαρτάται από τη φύση και τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας η οποία μπορεί να είχε επιλεγεί για στελέχη του ιού HIV-1 με διασταυρούμενη αντοχή στην αβακαβίρη, λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη.

Σήμερα υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Trizivir όταν συγχωρηγείται με NNRTI ή PI.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη όταν χορηγούνται από το στόμα, απορροφώνται άμεσα και ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα της αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης όταν χορηγούνται από το στόμα στους ενήλικους είναι περίπου 83 %, 80 - 85 % και 60 - 70 % αντίστοιχα.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε HIV-1 μολυνθέντες ασθενείς οι σταθερής κατάστασης φαρμακοκινητικές παράμετροι της αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης ήταν παρόμοιες είτε δόθηκαν σαν Trizivir ή σαν δισκίο συνδυασμού λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης και αβακαβίρης, ενώ επίσης ήταν παρόμοιες με τις τιμές που επιτεύχθηκαν στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας του Trizivir σε υγιείς εθελοντές.

Μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας συνέκρινε το Trizivir με αβακαβίρη 300 mg, λαμβουδίνη 150 mg και ζιδοβουδίνη 300 mg σε δισκία χορηγούμενα μαζί. Η επίδραση της τροφής στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης μελετήθηκαν επίσης. Το Trizivir βρέθηκε ότι ήταν βιοϊσοδύναμο με αβακαβίρη 300 mg, λαμβουδίνη, 150 mg και ζιδοβουδίνη 300 mg, όταν δόθηκαν σε ξεχωριστά δισκία ως προς την AUC<sub>0-∞</sub> και C<sub>max</sub>. Η τροφή μείωσε το ρυθμό απορρόφησης του Trizivir (ελαφρά μείωση C<sub>max</sub> (κατά μέσο όρο 18 - 32 %) και αύξηση t<sub>max</sub> (περίπου 1 ώρα), αλλά όχι το μέγεθος της απορρόφησης (AUC<sub>0-∞</sub>). Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές για αυτό δεν προτείνονται περιορισμοί ως προς τη λήψη τροφής σχετικά με τη χορήγηση του Trizivir.

Σε θεραπευτική δόση σε ασθενείς (ένα δισκίο Trizivir δύο φορές την ημέρα), η μέση (CV) C<sub>max</sub> της αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 3.49 µg/mL (45 %), 1.33 µg/mL (33 %) και 1.56 µg/mL (83 %), αντίστοιχα. Αντίστοιχες τιμές για τη C<sub>min</sub> δεν μπορούν να καθιερωθούν για την αβακαβίρη και είναι 0.14 µg/mL (70 %) για τη λαμβουδίνη και 0.01 µg/mL (64 %) για τη ζιδοβουδίνη. Οι μέσες (CV) AUC για την αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη σε ένα δοσολογικό διάστημα 12 ωρών είναι 6.39 µg.h/mL (31 %), 5.73 µg.h/mL (31 %) και 1.50 µg.h/mL (47 %), αντίστοιχα.

Μία μέτρια αύξηση του C<sub>max</sub> (28 %) παρατηρήθηκε για τη ζιδοβουδίνη όταν χορηγήθηκε με λαμβουδίνη, πάντως η συνολική έκθεση (AUC) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν έχει δράση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης. Μία δράση της αβακαβίρης παρατηρείται στη ζιδοβουδίνη (η C<sub>max</sub> μειώνεται κατά 20 %) και στη λαμβουδίνη (η C<sub>max</sub> μειώνεται κατά 35 %).

### Κατανομή



Μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης με αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη έδειξαν ότι ο μέσος όγκος κατανομής είναι 0,8, 1,3 και 1,6 l/kg αντίστοιχα. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική επάνω από τα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας και επιδεικνύει περιορισμένη δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος αλβουμίνη (< 36 % με την αλβουμίνη του ορού σε *in vitro* μελέτες). Η σύνδεση της ζιδοβουδίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 34 -38 %. Μελέτες πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόνο λίγο έως μέτρια (περίπου 49 %) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Αυτό υποδεικνύει μία μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, μέσω εκτόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα.

Δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να οφείλονται στην παρεκτόπιση από τις θέσεις της πρωτεϊνικής σύνδεσης με το Trizivir.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη διαπερνούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και διεισδύουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης της λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό/ορό, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα, ήταν περίπου 0,12 και 0,5 αντίστοιχα. Η πραγματική έκταση διείσδυσης στο ΚΝΣ της λαμβουδίνης και η σχέση με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

Μελέτες με αβακαβίρη δείχνουν αναλογία εγκεφαλονωτιαίου υγρού AUC προς το πλάσμα AUC, μεταξύ 30 - 44 %. Οι παρατηρηθείσες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές υψηλότερες από την IC<sub>50</sub> της αβακαβίρης σε συγκέντρωση 0,08 µg/mL ή 0,26 µM, όταν η αβακαβίρη χορηγείται σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης αποτελεί ελάχιστο οδό κάθαρσης. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με νεφρική κάθαρση αναλλοίωτη. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων της λαμβουδίνης με άλλα φάρμακα είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5 – 10 %) και της χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Το 5'-γλυκουρονίδιο της ζιδοβουδίνης είναι ο βασικός μεταβολίτης και στον ορό και στα ούρα και αντιπροσωπεύει περίπου το 50 - 80 % της χορηγούμενης δόσης που αποβάλλεται με νεφρική κάθαρση. Η 3'-αμινο-3'-δεοξυθυμιδίνη (AMT) έχει αποδειχθεί ότι είναι ο μεταβολίτης της ζιδοβουδίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ περίπου 2 % της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται από τους νεφρούς ως αναλλοίωτο φάρμακο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο είναι αυτές της αλκοολικής αφυδρογονάσης και της γλυκουρονιδίωσης ώστε να παραχθεί το 5'-καρβοξυλικό οξύ και το 5'-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66 % της δόσης που απεκκρίνεται στα ούρα.

### Αποβολή

Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας αποβολής της λαμβουδίνης είναι 18 έως 19 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0.32 l/h/kg, με κύρια νεφρική κάθαρση (> 70 %) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης ζιδοβουδίνης, ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής στον ορό είναι 1.1 ώρες και η μέση συστηματική κάθαρση είναι 1.6 l/h/kg. Η νεφρική κάθαρση της ζιδοβουδίνης υπολογίζεται σε 0.34 l/h/kg, υποδηλώνοντας σπειραματική διήθηση και σωληναριακή έκκριση από τους νεφρούς. Οι συγκεντρώσεις της ζιδοβουδίνης αυξάνουν σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1.5 ώρες. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος 300 mg αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση αβακαβίρης. Η αποβολή της αβακαβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών κυρίως στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αβακαβίρη αποτελούν περίπου το 83 % της χορηγηθείσας δόσης της αβακαβίρης στα ούρα ενώ η υπόλοιπη αποβάλλεται με τα κόπρανα.

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν ληφθεί για την αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ξεχωριστά. Περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με κίρρωση δείχνουν ότι σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να υπάρξει συσσώρευση ζιδοβουδίνης λόγω μειωμένης γλυκουρονιδίωσης. Στοιχεία που λήφθηκαν από ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) που έλαβαν εφάπαξ δόση 600 mg, η μέση (εύρος) τιμή της AUC ήταν 24.1 (10.4 έως 54.8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε μια μέση αύξηση της AUC (90% CI) της αβακαβίρης κατά 1.89 φορές [1.32; 2.70] και της ημιπεριόδου αποβολής της αβακαβίρης κατά 1.58 φορές [1.22; 2.04]. Δεν είναι δυνατόν να γίνει συγκεκριμένη σύσταση για μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία λόγω σημαντικής μεταβλητότητας στην έκθεση σε αβακαβίρη σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν με την αβακαβίρη, το Trizivir δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η παρατηρηθείσα ημιπερίοδος απέκκρισης της λαμβουδίνης είναι 5 - 7 ώρες. Η μέση συστηματική απέκκριση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0.32 l/h/kg, κυρίως με νεφρική απέκκριση (> 70 %) μέσω οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η απέκκριση της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Από μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης ζιδοβουδίνης, ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής στον ορό είναι 1.1 ώρες και η μέση συστηματική κάθαρση είναι 1.6 l/h/kg. Η νεφρική κάθαρση της ζιδοβουδίνης υπολογίζεται σε 0.34 l/h/kg, υποδηλώνοντας σπειραματική διήθηση και σωληναριακή έκκριση από τους νεφρούς. Οι συγκεντρώσεις της ζιδοβουδίνης αυξάνουν σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ με περίπου 2 % της δόσης της αβακαβίρης να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, επομένως δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Επειδή μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δόσης της λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης, συνιστάται να χορηγούνται ξεχωριστά παρασκευάσματα αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30 \text{ mL}/\text{min}$ ). Το Trizivir αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία διαθέσιμα για ασθενείς άνω των 65 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη θεραπεία με συνδυασμό αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σε πειραματόζωα.

Οι κλινικά σχετιζόμενες τοξικολογικές επιδράσεις των τριών φαρμάκων είναι αναιμία, ουδετεροπενία

και λευκοπενία.

### Μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο δράση

Κανένα από τα αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιγόνα σε βακτηριδιακές δοκιμές αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα έδειξαν δραστηριότητα σε *in vitro* κυτταρογενετικές αναλύσεις, όπως στην δοκιμασία λεμφώματος ποντικού.

Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γενοτοξική σε δόσεις που έδωσαν πυκνότητες στο πλάσμα γύρω στις 40 -50 φορές υψηλότερες από τις προβλεπόμενες κλινικές στάθμες στο πλάσμα. Η ζιδοβουδίνη έδειξε κλαστογονική επίδραση σε μελέτες του μικροπυρήνα σε ποντίκια και αρουραίους, μετά από επανειλημμένη από το στόμα χορήγηση δόσεων του φαρμάκου. Στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε ασθενείς με AIDS βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα χρωμοσωμικής διάσπασης στους ασθενείς που είχαν πάρει ζιδοβουδίνη.

Μία πιλοτική μελέτη έδειξε ότι η ζιδοβουδίνη ενσωματώθηκε στο πυρηνικό DNA των λευκοκυττάρων σε ενήλικες, περιλαμβανομένων εγκύων γυναικών, που έλαβαν ζιδοβουδίνη σαν θεραπεία για την HIV-1 λοίμωξη, ή για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί. Η ζιδοβουδίνη ενσωματώθηκε επίσης στο DNA των λευκοκυττάρων του πλακούντα νεογνών των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν ζιδοβουδίνη. Μία μελέτη διαπλακουντιακής γενοτοξικότητας που έγινε σε πιθήκους σύγκρινε τη ζιδοβουδίνη μόνο της με τον συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης σε ανθρώπινα ισοδύναμες εκθέσεις. Η μελέτη έδειξε ότι έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε συνδυασμό, διατήρησαν υψηλότερο επίπεδο ενσωμάτωσης του νουκλεϊδικού αναλόγου DNA σε πολλά όργανα του εμβρύου και έδειξε ένδειξη περισσότερης βράχυνσης των τελομερών από αυτή που εμφανίζεται σε αυτά που εκτίθενται μόνο σε ζιδοβουδίνη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Η αβακαβίρη έχει μικρό δυναμικό πρόκλησης χρωμοσωμικών βλαβών *in vitro* και *in vivo* σε υψηλές συγκεντρώσεις κατά τις δοκιμές. Επομένως οποιοσδήποτε δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο θα πρέπει να αντισταθμίζεται από το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας.

Το καρκινογόνο δυναμικό ενός συνδυασμού αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δεν έχει ελεγχθεί. Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με αρουραίους και ποντικούς που ελάμβαναν λαμβουδίνη από το στόμα, δεν έδειξαν κανένα δυναμικό καρκινογένεσης. Σε μελέτες καρκινογόνου δράσης με ζιδοβουδίνη από του στόματος σε ποντίκια και αρουραίους, παρατηρήθηκε όψιμη εμφάνιση όγκων του επιθηλίου του κόλπου. Μια μεταγενέστερη μελέτη καρκινογόνου δράσης ενδοκολπικά, επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι οι κολπικοί όγκοι ήταν αποτέλεσμα τοπικής έκθεσης μακράς διάρκειας του κολπικού επιθηλίου του τρωκτικού σε υψηλές συγκεντρώσεις αμεταβόλιστης ζιδοβουδίνης στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκαν άλλοι όγκοι σχετιζόμενοι με τη ζιδοβουδίνη σε κανένα φύλλο των δύο ειδών.

Επιπροσθέτως, διεξήχθησαν δύο μελέτες καρκινογόνου δυναμικού σε ποντίκια, σε σχέση με την διαπλακουντιακή διέλευση του φαρμάκου. Μία μελέτη, από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, χορήγησε ζιδοβουδίνη σε μέγιστες δόσεις ανεκτικότητας σε ποντίκια εγκύους από τη 12η έως την 18η ημέρα της κυοφορίας. Ένα έτος μετά τον τοκετό, αυξήθηκε η συχνότητα των όγκων στον πνεύμονα, ήπαρ και στο γεννητικό σύστημα των θηλέων νεογνών, τα οποία εκτέθηκαν στο επίπεδο των υψηλότερων δόσεων (420 mg/kg σωματικού βάρους κατά τη γέννηση).

Σε μια δεύτερη μελέτη, χορηγήθηκε ζιδοβουδίνη σε ποντίκια για 24 μήνες, σε δόσεις έως και 40 mg/kg, με την έκθεση να ξεκινά πριν τον τοκετό κατά τη 10η ημέρα της κυοφορίας. Τα ευρήματα που οφείλονται στη θεραπεία, ήσαν περιορισμένα σε όγκους του επιθηλίου του κόλπου, όψιμης εμφάνισης, τα οποία είχαν παρατηρηθεί με παρόμοια συχνότητα και χρόνο εμφάνισης, όπως και στη συνήθη μελέτη καρκινογόνου δυναμικού από το στόμα. Η δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε ότι η ζιδοβουδίνη δρα ως καρκινογόνος παράγοντας στο έμβρυο, σαν αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής διέλευσής του.

Συμπεραίνεται ότι καθώς τα δεδομένα καρκινογόνου δυναμικού σαν αποτέλεσμα της

διαπλακουντιακής διέλευσης από την πρώτη μελέτη αντιπροσωπεύουν έναν υποθετικό κίνδυνο, αυτό θα πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι του αποδεδειγμένου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και καλοήθων όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίστηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα αρρένα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο ήπαρ, την ουροδόχο κύστη, τους λεμφαδένες και το υποδόριο των θήλεων αρουραίων.

Η πλειονότητα αυτών των όγκων εμφανίστηκε στην υψηλότερη δόση της αβακαβίρης 330 mg/kg/ημέρα στα ποντίκια και 600 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Η εξαίρεση ήταν ο όγκος του αδένα της ακροποσθίας ο οποίος εμφανίστηκε σε δόση 110 mg/kg σε ποντίκια. Η συστηματική έκθεση στο επίπεδο της μηδενικής δράσης στα ποντίκια και τους αρουραίους ήταν ισοδύναμη με 3 και 7 φορές την συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα δυνητικά κλινικά οφέλη.

#### Τοξικότητα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις

Σε τοξικολογικές μελέτες η αβακαβίρη έδειξε να αυξάνει το βάρος του ήπατος σε αρουραίους και πθήκους. Η κλινική σημασία αυτού είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις από κλινικές μελέτες ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπροσθέτως αυτοεπαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης, ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο.

Ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σε ποντίκια και αρουραίους παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 έως 24 φορές την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν έχει διευκρινισθεί.

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Η λαμβουδίνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε μελέτες στα ζώα, αλλά υπήρχαν ενδείξεις αύξησης των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά χαμηλή συστηματική έκθεση, σχετικά με εκείνους που επιτεύχθηκαν στον άνθρωπο. Παρόμοια δράση δεν παρατηρήθηκε σε αρουραίους, ακόμα και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Η ζιδοβουδίνη είχε παρόμοια δράση και στα δύο είδη, όμως μόνο σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση. Σε δόσεις τοξικές στη μητέρα, η ζιδοβουδίνη που δόθηκε σε αρουραίους κατά την περίοδο της οργανογένεσης, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα διαμαρτιών της διάπλασης, δεν παρατηρήθηκαν όμως βρεφικές ανωμαλίες σε χαμηλότερες δόσεις.

Η αβακαβίρη έδειξε τοξική δράση στην ανάπτυξη του εμβρύου σε αρουραίους αλλά όχι όμως σε κουνέλια. Τα ευρήματα αυτά περιελάμβαναν μείωση βάρους του εμβρύου, οίδημα στο έμβryo και αύξηση σε σκελετικές διαταραχές/διαμαρτίες, πρόωρους ενδομήτριους θανάτους και τοκετούς νεκρών εμβρύων. Δεν μπορεί να βγει κανένα συμπέρασμα σχετικά με το τερατογόνο δυναμικό της αβακαβίρης λόγω αυτής της εμβρυϊκής τοξικότητας.

Μία μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους απέδειξε ότι η αβακαβίρη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων και θηλέων. Παρομοίως ούτε η λαμβουδίνη ούτε η ζιδοβουδίνη είχαν κάποια δράση στη γονιμότητα. Η ζιδοβουδίνη δεν έχει δείξει ότι επηρεάζει τον αριθμό, τη μορφολογία και την κινητικότητα του σπέρματος στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

## Πυρήνας δισκίου:

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,  
νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπος Α),  
στεατικό μαγνήσιο.

## Επικάλυψη δισκίου

Opadry green, 03B11434 το οποίο περιέχει: υπομελόση, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενική γλυκόλη, χρωστική αργυλιούχου καρμίνης της ινδικής, οξείδιο σιδήρου κίτρινο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία Trizivir είναι διαθέσιμα σε συσκευασία κυψέλης από αδιαφανές λευκό φύλλο PCTFE/PVC-Al ή σε συσκευασία κυψέλης με φύλο ασφαλείας για τα παιδιά από PVC/PCTFE/PVC-Al/Paper, που περιέχουν 60 δισκία, ή φιαλίδια από HDPE με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά, που περιέχουν 60 δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/156/002 – Συσκευασία κυψέλης από αδιαφανές λευκό PCTFE/PVC-Al (60 Δισκία)

EU/1/00/156/003 – Συσκευασία φιάλης (60 Δισκία)

EU/1/00/156/004 – Συσκευασία κυψέλης με φύλο ασφαλείας για τα παιδιά από PVC/PCTFE/PVC-Al/Paper (60 Δισκία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Δεκεμβρίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Νοεμβρίου 2010

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΒΛΙΣΤΕΡ x 60 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αβακαβίρη/λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:  
αβακαβίρη 300 mg ως θευική αβακαβίρη.  
λαμιβουδίνη 150 mg  
ζιδοβουδίνη 300 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**Ξεκολλήστε την προειδοποιητική κάρτα που εσωκλείεται, γιατί περιέχει σημαντικές  
πληροφορίες για την ασφάλεια του προϊόντος.**

**ΠΡΟΣΟΧΗ!** Σε περίπτωση οποιουδήποτε συμπτώματος που υποδεικνύει αντιδράσεις  
υπερευαισθησίας, πρέπει ΑΜΕΣΑ να έρθετε σε επαφή με το γιατρό σας.

“Τραβήξτε εδώ” (με κολλημένη την προειδοποιητική κάρτα).

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-AI  
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-AI/Paper

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

trizivir

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ BLISTER x 60 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg δισκία  
αβακαβίρη/λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ x 60 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αβακαβίρη/λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:  
αβακαβίρη 300 mg ως θειική αβακαβίρη  
λαμιβουδίνη 150 mg  
ζιδοβουδίνη 300 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**Ξεκολλήστε την προειδοποιητική κάρτα που εσωκλείεται, γιατί περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του προϊόντος.**

**ΠΡΟΣΟΧΗ!** Σε περίπτωση οποιουδήποτε συμπτώματος που υποδεικνύει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πρέπει ΑΜΕΣΑ να έρθετε σε επαφή με το γιατρό σας.

“**Τραβήξτε εδώ**” (με κολλημένη την προειδοποιητική κάρτα).

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 ° C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/156/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

trizivir

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ X 60 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αβακαβίρη/λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:  
αβακαβίρη 300 mg ως θειική αβακαβίρη  
λαμιβουδίνη 150 mg  
ζιδοβουδίνη 300 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/00/156/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΑΡΤΑ ΔΙΣΚΙΩΝ TRIZIVIR (συσκευασία blister και φιάλη)

### ΜΕΡΟΣ 1

**ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ - ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΑΡΤΑ**  
**TRIZIVIR (θειική αβακαβίρη/λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη) δισκία**  
**Φυλάξτε αυτή την κάρτα συνεχώς μαζί σας**

Επειδή το Trizivir περιέχει αβακαβίρη ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν το Trizivir μπορεί να αναπτύξουν μία αντίδραση υπερευαισθησίας (σοβαρή αλλεργική αντίδραση) η οποία **μπορεί να είναι επικίνδυνη για τη ζωή** αν συνεχίσετε τη λήψη του Trizivir. **ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ για ενημέρωση αν θα πρέπει να διακόψετε τη λήψη του Trizivir** εάν:

- 1) παρουσιάσετε **δερματικό εξάνθημα** Ή
- 2) παρουσιάσετε **ένα ή περισσότερα συμπτώματα από τουλάχιστον ΔΥΟ από τις παρακάτω κατηγορίες:**

- πυρετός
- δύσπνοια, φαρυγγίτιδα ή βήχας
- ναυτία ή έμετος ή διάρροια ή κοιλιακό άλγος
- μεγάλη κόπωση ή γενικευμένο άλγος ή γενικώς αίσθημα αδιαθεσίας

Εάν διακόψατε τη λήψη του Trizivir λόγω αυτής της αντίδρασης, **ΜΗΝ ΞΑΝΑΛΑΒΕΤΕ ΠΟΤΕ** το Trizivir, ή άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη (**Kivexa, Ziagen** ή **Triumeq**), γιατί **μέσα σε λίγες ώρες** μπορεί να προκύψει μία απειλητική για τη ζωή πτώση της πίεσης του αίματός σας ή θάνατος.

**(Βλέπε πίσω μέρος κάρτας)**

### ΜΕΡΟΣ 2

Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας αν νομίζετε ότι αναπτύσσετε αντίδραση υπερευαισθησίας στο Trizivir. Γράψτε τα στοιχεία του ιατρού σας παρακάτω:

Γιατρός: .....

Τηλ: .....

**Σε περίπτωση που ο γιατρός σας δεν είναι διαθέσιμος, πρέπει επείγοντως να αναζητήσετε εναλλακτική ιατρική συμβουλή (π.χ. τα επείγοντα περιστατικά του πιο κοντινού νοσοκομείου).**

Για γενικές πληροφορίες σχετικά με το Trizivir, επικοινωνήστε με την GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε. στο Τηλ: +30 210 68 82 100

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

**Trizivir 300 mg /150 mg /300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
*αβακαβίρη/λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη*

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους φαίνονται ότι είναι ίδια με τα δικά σας.
- **Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.** Βλέπε παράγραφο 4.

### ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ — Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το Trizivir περιέχει **αβακαβίρη** (που είναι επίσης δραστική ουσία σε φάρμακα όπως το **Kivexa**, το **Triumeq** και το **Ziagen**). Ορισμένα άτομα που παίρνουν αβακαβίρη μπορεί να αναπτύξουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (σοβαρή αλλεργική αντίδραση), η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή εάν συνεχίσουν να παίρνουν προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη.

**Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4.**

Η συσκευασία του Trizivir περιέχει μία **Προειδοποιητική Κάρτα**, για να υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό για την υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και φυλάξτε την μαζί σας συνεχώς.**

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Trizivir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Trizivir
3. Πώς να πάρετε το Trizivir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Trizivir
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Trizivir και ποια είναι η χρήση του

**Το Trizivir χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της λοίμωξης με τον Ιό της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus, HIV) στους ενήλικες.**

Το Trizivir περιέχει τρία δραστικά συστατικά που χρησιμοποιούνται για τη λοίμωξη με HIV: την αβακαβίρη, τη λαμιβουδίνη και τη ζιδοβουδίνη. Όλες τους ανήκουν σε μία ομάδα αντι-ρετροϊκών φαρμάκων, που ονομάζονται *νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Το Trizivir βοηθάει στον έλεγχο της κατάστασης σας. Το Trizivir δεν θεραπεύει τη λοίμωξη με HIV. Μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθάει το σώμα σας να αυξήσει τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Trizivir. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Trizivir

### Μην πάρετε το Trizivir:

- εάν είστε **αλλεργικός** (*υπερευαίσθητος*) στην αβακαβίρη (ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη — **Kivexa, Triumeq** ή **Ziagen**), λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη ή κάποιο από τα υπόλοιπα συστατικά αυτού του φαρμάκου (*παρατίθενται στην Παράγραφο 6*)

**Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4.**

- εάν έχετε **σοβαρά νεφρικά προβλήματα**
- εάν παρουσιάσατε **πολύ χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων** (*αναιμία*) ή **πολύ χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων** (*ουδετεροπενία*).

**Συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

### Προσέξτε ιδιαίτερος με το Trizivir

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Trizivir διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε ποτέ **ηπατοπάθεια**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C (εάν έχετε λοίμωξη με ηπατίτιδα Β, μη διακόψετε το Trizivir χωρίς τη σύσταση του γιατρού σας, καθώς η ηπατίτιδα από την οποία πάσχετε μπορεί να επανέλθει)
- εάν είστε **πολύ υπέρβαρος** (ειδικά εάν είστε γυναίκα)

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς προτού χρησιμοποιήσετε το Trizivir.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε το φάρμακο σας. **Βλ. Παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.**

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη

Ακόμα και οι ασθενείς που δεν έχουν το γονίδιο HLA-B\*5701 ενδέχεται να αναπτύξουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση).

**Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

### Κίνδυνος καρδιακής προσβολής

Δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί ότι η αβακαβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν έχετε καρδιακά προβλήματα, εάν καπνίζετε, ή έχετε άλλες παθήσεις που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, ή διαβήτη. Μην σταματήσετε τη λήψη του Trizivir εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

### Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν Trizivir εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Trizivir.

**Διαβάστε τις πληροφορίες "Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Trizivir" στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

### Άλλα φάρμακα και Trizivir

**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα** ή εάν έχετε πάρει κάποια πρόσφατα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων με βότανα ή άλλων φαρμάκων που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού.

Θυμηθείτε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε Trizivir.

**Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με Trizivir:**

- σταβουδίνη ή εμτρισιταβίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV**
- άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV ή λοίμωξης από ηπατίτιδα Β**
- ριμπαβιρίνη ή ενέσεις γανσικλοβίρης, για την αντιμετώπιση **ιογενών λοιμώξεων**
- υψηλές δόσεις **κοτριμοξαζόλης**, ενός αντιβιοτικού.
- κλαδριβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων**

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν λαμβάνετε θεραπεία με οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

**Ορισμένα φάρμακα καθιστούν πιθανότερη την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή επιδεινώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- βαλπροϊκό νάτριο, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**
- ιντερφερόνη για την αντιμετώπιση **ιογενών λοιμώξεων**
- πυριμεθαμίνη για την αντιμετώπιση της **ελονοσίας** και άλλων παρασιτικών λοιμώξεων
- δαψόνη, για την πρόληψη της **πνευμονίας** και την αντιμετώπιση δερματικών λοιμώξεων
- φλουκοναζόλη ή φλουκυτοσίνη, για την αντιμετώπιση **μυκητιασικών λοιμώξεων**, όπως η **κάντινα**
- πενταμιδίνη ή ατοβακόνη για την αντιμετώπιση παρασιτικών λοιμώξεων, όπως η *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (συχνά αναφέρεται ως PCP)
- αμφοτερικίνη ή κο-τριμοξαζόλη για την αντιμετώπιση **μυκητιασικών και βακτηριδιακών λοιμώξεων**
- προβενεσίδη, για την αντιμετώπιση της **ουρικής αρθρίτιδας** και παρόμοιων καταστάσεων, και χορηγούμενη με κάποια αντιβιοτικά, ώστε να γίνει αποτελεσματικότερη
- **μεθαδόνη**, χρησιμοποιούμενη ως **υποκατάστατο ηρωίνης**
- βινκριστίνη, βινμπλαστίνη ή δοξορουβικίνη για την αντιμετώπιση του **καρκίνου**

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

**Ορισμένα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Trizivir**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- **κλαριθρομυκίνη**, ένα αντιβιοτικό  
Εάν παίρνετε κλαριθρομυκίνη, πάρτε τη δόση σας τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή αφού λάβετε το Trizivir.
- **φαινυτοΐνη** για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**  
**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φαινυτοΐνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παρακολουθεί ενώ παίρνετε Trizivir.
- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν **σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες** (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.

**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν κάνετε θεραπεία με κάποιο από αυτά.

- **riociguat**, για τη θεραπεία της **υψηλής αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία** (τις πνευμονικές αρτηρίες) που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του riociguat, καθώς η αβακαβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του riociguat στο αίμα.

### **Μεθαδόνη και Trizivir**

Η αβκαβίρη αυξάνει το ρυθμό με τον οποίο απομακρύνεται από τον οργανισμό η μεθαδόνη. Εάν παίρνετε μεθαδόνη, θα ελεγχθείτε για τυχόν συμπτώματα στέρησης. Ενδέχεται να χρειαστεί να αλλάξει η δόση της μεθαδόνης σας.

### **Κύηση**

**Εάν είστε έγκυος, μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης Trizivir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σας και το μωρό σας.**

Το Trizivir και παρόμοια φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αγέννητα μωρά.

**Αν έχετε λάβει το Trizivir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.**

### **Θηλασμός**

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Trizivir μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα.

**Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Trizivir μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.**

**Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα εκτός αν αισθάνεστε καλά.**

### **Σημαντική πληροφορία για ορισμένα από τα συστατικά των δισκίων Trizivir.**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Trizivir**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Trizivir χωρίς τη σύστασή του.**

### **Τι δόση πρέπει να πάρετε**

**Η συνήθης δόση Trizivir για τους ενήλικες είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.**

Να παίρνετε τα δισκία σε τακτικές ώρες με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών ανάμεσα σε κάθε δισκίο.

Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα με λίγο νερό. Το Trizivir μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Trizivir από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Trizivir από την κανονική, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας ή απευθυνθείτε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου για περαιτέρω συστάσεις.



### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trizivir**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Είναι σημαντικό να παίρνετε τακτικά Trizivir, διότι εάν το παίρνετε σε ακανόνιστα διαστήματα, μπορεί να μην συνεχίσει τη δράση του έναντι της λοίμωξης από HIV και μπορεί να είναι πιθανότερο να εμφανίσετε αντίδραση υπερευαισθησίας.

### **Εάν σταματήσατε να παίρνετε Trizivir**

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Trizivir για κάποιο λόγο — ειδικά διότι νομίζετε ότι παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή διότι έχετε κάποια άλλη ασθένεια:

**Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε πάλι να το παίρνετε.** Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματά σας σχετίζονταν με κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονταν, **θα σας πει να μην πάρετε ποτέ Trizivir ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο περιέχει αβακαβίρη (Kivexa, Triumeq ή Ziagen).** Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να παίρνετε πάλι Trizivir, μπορεί να σας ζητηθεί να λάβετε τις πρώτες σας δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο θα έχετε εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Η θεραπεία με Trizivir συχνά προκαλεί απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο (λιποατροφία). Αυτή η απώλεια λίπους από το σώμα έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της ζιδοβουδίνης. Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για σημεία λιποατροφίας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια ή το πρόσωπό σας. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να διακοπεί το Trizivir και να αλλάξει η θεραπεία κατά του HIV που λαμβάνετε.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενώ παίρνετε θεραπεία για HIV, μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν ένα σύμπτωμα αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του Trizivir ή άλλων φαρμάκων που παίρνετε ή είναι αποτέλεσμα της ίδιας της λοίμωξης από HIV. **Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Ακόμα και οι ασθενείς που δεν έχουν το γονίδιο HLA-B\*5701 ενδέχεται να αναπτύξουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση), η οποία περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών στο πλαίσιο με τίτλο «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας».

**Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε και να κατανοήσετε τις πληροφορίες σχετικά με αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση.**

**Όπως οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται παρακάτω για το Trizivir, έτσι μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες καταστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.**

Είναι σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες στην άλλη όψη του παρόντος φυλλαδίου οδηγιών χρήσης στην παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Trizivir».

### **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

Το Trizivir περιέχει **αβακαβίρη** (που αποτελεί επίσης δραστική ουσία στα **Kivexa, Triumeq και Ziagen**). Η αβακαβίρη μπορεί να προκαλέσει μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία περιέχουν αβακαβίρη.

### **Ποιος παρουσιάζει αυτές τις αντιδράσεις;**

Οποιοσδήποτε παίρνει Trizivir θα μπορούσε να αναπτύξει μία αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή εάν συνεχισθεί η λήψη του Trizivir. Είναι πιθανότερο να αναπτύξετε μία τέτοια αντίδραση εάν έχετε ένα γονίδιο που ονομάζεται **HLA-B\*5701** (αλλά μπορεί να παρουσιάσετε μία αντίδραση ακόμη κι εάν δεν διαθέτετε αυτό το γονίδιο). Θα πρέπει να έχετε εξεταστεί για αυτό το γονίδιο πριν σας χορηγηθεί Trizivir. **Εάν γνωρίζετε ότι έχετε αυτό το γονίδιο, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε Trizivir.**

Περίπου 3 έως 4 ανά 100 ασθενείς που έλαβαν αβακαβίρη σε μία κλινική μελέτη, οι οποίοι δεν είχαν το γονίδιο HLA-B\*5701 ανέπτυξαν αντίδραση υπερευαισθησίας.

### **Ποια είναι τα συμπτώματα;**

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι:

- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία) και **δερματικό εξάνθημα**

Άλλα συχνά συμπτώματα είναι:

- ναυτία (τάση προς έμετο), έμετος, διάρροια, πόνος στην κοιλιά (στομάχι), σοβαρή κόπωση

Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

Πόνους στις αρθρώσεις ή τους μύες, οίδημα/πρήξιμο στο λαιμό, λαχάνιασμα, πονόλαιμο, βήχα, περιστασιακές κεφαλαλγίες, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα), στοματικά έλκη, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών.

### **Πότε παρουσιάζονται αυτές οι αντιδράσεις;**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να ξεκινήσουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Trizivir, αλλά είναι πιθανότερες κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας.

### **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:**

**1** εάν παρουσιάσετε **δερματικό εξάνθημα** Ή

**2** εάν παρουσιάσετε **συμπτώματα από τουλάχιστον 2 από τις εξής ομάδες:**

- πυρετός
- λαχάνιασμα, πονόλαιμος ή βήχας
- ναυτία ή έμετος, διάρροια ή πόνος στην κοιλιά
- σοβαρή κόπωση ή σοβαρός πόνος ή γενική αίσθηση αδιαθεσίας

**Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει τη διακοπή της λήψης Trizivir.**

### **Εάν σταματήσατε να παίρνετε Trizivir**

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Trizivir λόγω μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας, **δεν πρέπει να πάρετε Trizivir ή κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη (Kivexa, Triumeq ή Ziagen) ΠΟΤΕ ΞΑΝΑ.** Εάν το κάνετε, μέσα σε ώρες, μπορεί να μειωθεί επικίνδυνα η αρτηριακή σας πίεση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Trizivir για κάποιο λόγο — ειδικά διότι νομίζετε ότι παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή διότι έχετε κάποια άλλη ασθένεια:

**Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε πάλι.** Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματά σας σχετίζονταν με κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονταν, **θα σας πει τότε να μην πάρετε ποτέ Trizivir ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο περιέχει αβακαβίρη (Kivexa, Triumeq ή Ziagen).** Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Περιστασιακά, έχουν αναπτυχθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε άτομα που ξεκινούν πάλι τη λήψη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη, τα οποία όμως είχαν μόνο ένα σύμπτωμα στην Προειδοποιητική Κάρτα πριν διακόψουν τη λήψη τους.

Πολύ σπάνια, ασθενείς που στο παρελθόν είχαν λάβει φάρμακα που περιέχουν αβακαβίρη χωρίς να εμφανίσουν κανένα σύμπτωμα υπερευαισθησίας, ανέπτυξαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την επανέναρξη αυτών των φαρμάκων.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να παίρνετε πάλι Trizivir, μπορεί να σας ζητηθεί να λάβετε τις πρώτες σας δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο θα έχετε εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

**Εάν είστε υπερευαίσθητος στο Trizivir, επιστρέψτε όλα τα μη χρησιμοποιημένα δισκία Trizivir για ασφαλή απόρριψη.** Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

Η συσκευασία του Trizivir περιέχει μία **Προειδοποιητική Κάρτα**, προκειμένου να υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την πάντα μαζί σας.**

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερους από 1 στα 10** άτομα:

- κεφαλαλγία
- τάση προς έμετο (*ναυτία*)

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- αντίδραση υπερευαισθησίας
- τάση για έμετο (*έμετος*)
- διάρροια
- πόνοι στο στομάχι
- απώλεια όρεξης
- ζάλη
- κόπωση, έλλειψη ενέργειας
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- πόνος στους μύς και δυσφορία
- πόνος στις αρθρώσεις
- βήχας
- ερεθισμένη μύτη ή καταρροή
- δερματικό εξάνθημα
- απώλεια μαλλιών

Στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*) ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία ή λευκοπενία*)
- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων
- αυξημένη ποσότητα *χολερυθρίνης* στο αίμα (μια ουσία που παράγεται στο ήπαρ), η οποία μπορεί να κάνει την όψη του δέρματος σας ωχρή

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα:

- αίσθηση λαχανιάσματος
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- κνησμός
- μυϊκή αδυναμία

Στις μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*) ή όλων των ειδών των αιμοσφαιρίων (*πανκυτταροπενία*).

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1000** άτομα:

- ηπατικές διαταραχές, όπως ίκτερος, διογκωμένο ήπαρ ή λιπώδες ήπαρ, φλεγμονή (*ηπατίτιδα*)
- γαλακτική οξέωση (υπερβολική ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα: *βλ. επόμενη παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Trizivir»*)
- φλεγμονή του παγκρέατος (*παγκρεατίτιδα*)
- πόνος στο θώρακα, νόσος του καρδιακού μυ (*μυοκαρδιοπάθεια*)
- σπασμοί
- αίσθηση κατάθλιψης ή άγχους, αδυναμία συγκέντρωσης, υπνηλία
- δυσπεψία, διαταραχή γεύσης
- αλλαγές στο χρώμα των νυχιών, του δέρματος ή του δέρματος στο εσωτερικό του στόματος
- αίσθηση που μοιάζει με γρίπη –ρίγη και εφίδρωση
- αίσθηση μυρμηγκιάσματος στο δέρμα (τσίμπημα από καρφίτσες και βελόνες)
- αίσθηση αδυναμίας στα άκρα
- διάσπαση μυϊκού ιστού
- μούδιασμα
- συχνότερη ούρηση
- διογκωμένοι μαστοί στους άνδρες

Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται αμυλάση
- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (*αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς*)

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στους 10.000** ασθενείς:

- δερματικό εξάνθημα, που μπορεί να σχηματίσει φλύκταινες και να μοιάζει με μικρούς στόχους (κεντρικές σκούρες κηλίδες περικλειόμενες από μία πιο χλωμή περιοχή με έναν σκούρο δακτύλιο γύρω από το περίγραμμα) (*πολύμορφο ερύθημα*)
- ένα γενικευμένο εξάνθημα με φλύκταινες και δέρμα που ξεφλουδίζει, ιδιαίτερα γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (*σύνδρομο Stevens-Johnson*) και μία πιο σοβαρή μορφή που προκαλεί το ξεφλούδισμα του δέρματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30% της επιφάνειας του σώματος (*τοξική επιδερμική νεκρόλυση*)

**Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε επειγόντως με ένα γιατρό.**

Στις πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια (*απλαστική αναιμία*)

### **Εάν σας παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή σας δημιουργεί πρόβλημα, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, **παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.**

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Trizivir**

Το Trizivir μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη άλλων καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τη λοίμωξη με HIV.

### **Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής**

#### **Μπορεί να παρατηρηθεί έξαρση παλαιότερων λοιμώξεων**

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές λοιμώξεις). Όταν αυτοί οι ασθενείς ξεκινήσουν θεραπευτική αγωγή, προηγούμενες, λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιάσουν έξαρση, προκαλώντας σημεία και συμπτώματα φλεγμονής. Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται ενδεχομένως στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε ο οργανισμός αρχίζει να «πολεμά» αυτές τις λοιμώξεις. Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν **πυρετό**, και ορισμένα από τα ακόλουθα:

- πονοκέφαλος
- στομαχικός πόνος
- δυσκολία στην αναπνοή

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα δυναμώνει, μπορεί να επιτεθεί σε υγιή σωματικό ιστό (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν πολλούς μήνες αφότου ξεκινήσετε να παίρνετε το φάρμακο για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός) ή τρόμο
- υπερκινητικότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και τα πόδια και κινείται προς τον κορμό του σώματος

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ενώ παίρνετε Trizivir:

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Η γαλακτική οξέωση αποτελεί σπάνια, αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια**

Ορισμένα άτομα που παίρνουν Trizivir, αναπτύσσουν μία κατάσταση που ονομάζεται γαλακτική οξέωση μαζί με διογκωμένο ήπαρ.

Η γαλακτική οξέωση προκαλείται από συσσώρευση γαλακτικού οξέος στον οργανισμό. Είναι σπάνια. Εάν παρουσιαστεί, συνήθως αναπτύσσεται μετά από μερικούς μήνες θεραπείας. Μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, προκαλώντας ανεπάρκεια των εσωτερικών οργάνων.

Γαλακτική οξέωση είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε άτομα που έχουν ηπατοπάθεια ή σε παχύσαρκα (πολύ υπέρβαρα) άτομα, ειδικά σε γυναίκες.

### **Στα σημεία της γαλακτικής οξέωσης συμπεριλαμβάνονται:**

- τάση προς έμετο (ναυτία), έμετος
- στομαχικός πόνος
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους
- βαθιά, ταχεία, δύσκολη αναπνοή
- μούδιασμα ή αδυναμία στα άκρα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία γαλακτικής οξέωσης. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που παρατίθενται παραπάνω ή τυχόν άλλα συμπτώματα που σας ανησυχούν:

**Επισκεφθείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.**

#### **Μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα των οστών**

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που καλείται οστεονέκρωση. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινοπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι

#### **Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:**

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- άλγος και πόνος (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

**Ενημερώστε το γιατρό σας.**

#### **Άλλες επιδράσεις μπορεί να φανούν στις αιματολογικές εξετάσεις**

Το Trizivir μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, που σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Trizivir**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πως να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Trizivir**

Οι δραστικές ουσίες σε κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Trizivir είναι 300 mg αβακαβίρη (ως θειικό άλας), 150 mg λαμβουδίνη και 300 mg ζιδοβουδίνη.

Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, γλυκολικό νατρίουχο άμυλο και στεατικό μαγνήσιο στον πυρήνα του δισκίου. Η επικάλυψη του δισκίου: περιέχει υπρομελόση, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενική γλυκόλη, ινδική αργυλιούχο καρμίνη και οξείδιο σιδήρου κίτρινο.

### **Εμφάνιση του Trizivir και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Trizivir είναι χαραγμένα με το “GX LL1” στη μία πλευρά. Είναι μπλε/πράσινα, σε σχήμα κάψουλας και διατίθενται σε κουτιά με κυψέλες που περιέχουν 60 δισκία, ή σε φιαλίδια, με σύστημα ασφαλείας για τα παιδιά που περιέχουν 60 δισκία.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Ολλανδία

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

### **България**

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

### **Malta**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

### **Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

viiv.med.info@viivhealthcare.com

### **Nederland**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0)33 2081199

### **Eesti**

ViiV Healthcare BV

Tel: + 372 8002640

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

### **España**

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>