

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

300 mg abakavir (szulfát formájában), 150 mg lamivudin és 300 mg zidovudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Kékeszöld színű, hosszúkás alakú, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán "GX LL1" jelzéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Trizivir az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kezelésére javallott felnőtteknek (lásd 4.4 és 5.1 pont). Ez a fix kombináció a három hatóanyag (abakavir, lamivudin és zidovudin) hasonló adagolásban, de külön készítményekben történő alkalmazását helyettesíti. A kezelést ajánlott abakavirt, lamivudint és zidovudint külön-külön tartalmazó készítményekkel kezdeni az első 6-8 hétben (lásd 4.4 pont). A fix kombináció választásakor nem csupán a pontos adagolási rend betarthatóságának a lehetőségét, hanem elsősorban a három nukleozid-analóggal történő kezelés várható előnyét és kockázatát kell figyelembe venni.

A Trizivir előnyét elsősorban a nem előrehaladott betegségben szenvedő, antiretrovirális kezelésben még nem vagy nem régóta részesült betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok eredményei támasztják alá. Azon betegek esetén, akiknek a vírusterhelése magas (> 100 000 kópia/ml), a szükséges kezelés megállapítása különleges mérlegelést kíván (lásd 5.1 pont).

Összességében ezzel a tripla nukleozid terápiás adagolási renddel a virológiai szuppresszió rosszabb lehet mint az, amit más, több hatóanyag terápia rendekkel, nevezetesen emelt adagú proteázgátlókkal, illetve non-nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal érnek el. Ezért a Trizivir alkalmazása csak speciális körülmények (pl. egyidejű tuberculosis) fennállása esetén mérlegelendő.

Az abakavir-terápia megkezdése előtt valamennyi HIV-fertőzött beteg HLA-B\*5701 allél hordozás szűrést kell végezni, rasszbeli hovatartozástól függetlenül (lásd 4.4 pont). Az abakavir nem alkalmazható olyan betegeknél, akikről ismert, hogy HLA-B\*5701 allél hordozók.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell előírnia.

A Trizivir ajánlott adagja felnőtteknek (18 éves kortól) naponta kétszer egy tabletták.

A Trizivir táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Ha a Trizivir egyik hatóanyagával történő kezelés leállítása javallott, vagy adagjának csökkentése

szükséges, az abakavirt, lamivudint és zidovudint külön-külön tartalmazó készítmények rendelkezésre állnak.

### *Különleges betegcsoportok*

#### *Vesekárosodás*

Míg a renális diszfunkcióban szenvedő betegekben az abakavir dózisát nem szükséges módosítani, a lamivudin és a zidovudin koncentrációja a csökkent clearance miatt megemelkedik vesekárosodott betegekben. Emiatt dózismódosítás válhat szükségessé, ezért beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin-clearance  $\leq 50$  ml/perc) abakavirt, lamivudint és zidovudint külön-külön tartalmazó készítmények alkalmazása ajánlott. Ilyenkor az említett gyógyszerkészítmények alkalmazási előírását kell figyelembe venni. Végstádiumú vesebetegségben nem adható Trizivir (lásd 4.3 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, azért a Trizivir alkalmazása nem ajánlott, ha nem feltétlenül indokolt. Ha enyhe májkárosodásban szenvedő betegek kapnak abakavirt, szoros megfigyelés szükséges, beleértve az abakavir plazmaszintjének monitorozását, amennyiben ez megoldható (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Időskor*

Jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok 65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan. Ebben a korcsoportban különös gondossággal ajánlott eljárni a korrall összefüggő változások miatt, mint például a vesefunkció beszűkülése és a hematológiai paraméterek megváltozása.

#### *Gyermekepopuláció*

A Trizivir biztonságosságát és hatásosságát serdülőkorúak és gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### *Adagmódosítás hematológiai nemkívánatos reakciók esetén*

Szükségessé válhat a zidovudin adagjának módosítása, ha a hemoglobinszint  $9$  g/dl vagy  $5,59$  mmol/l alá esik, vagy ha a neutrophil granulocyták száma  $1,0 \times 10^9/l$  alá csökken (lásd 4.3 és 4.4 pont). Mivel a Trizivir-nél nem lehetséges dózismódosítás, az abakavir, a lamivudin és a zidovudin külön készítményeit kell alkalmazni. Ilyenkor az említett gyógyszerkészítmények alkalmazási előírását kell figyelembe venni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

Végző stádiumban lévő vesebetegségben szenvedő betegek.

Zidovudin hatóanyaga miatt a Trizivir abnormálisan alacsony neutrophilszámú ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ), vagy abnormálisan alacsony hemoglobinszintű ( $< 7,5$  g/dl vagy  $4,65$  mmol/l) betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Ez a fejezet az abakavirra, a lamivudinra és a zidovudinra vonatkozó különleges figyelmeztetéseket és

az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket tartalmazza. A Trizivir-re vonatkozó további óvintézkedések vagy figyelmeztetések nincsenek.

Túlérzékenységi reakció (lásd még 4.8 pont):

Az abakavir a túlérzékenységi reakciók kockázatával jár (lásd 4.8 pont), amelyek jellemzői a láz és/vagy a bőrkiütés egyéb olyan tünetekkel, amelyek több szerv érintettségét jelzik. Az abakavir alkalmazása során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, amelyek némelyike életveszélyes, ritkán pedig halálos kimenetelű volt, ha nem kezelték megfelelően.

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata magas az igazoltan HLA-B\*5701 allél-pozitív betegeknél. Azonban jelentettek abakavir okozta túlérzékenységi reakciókat alacsonyabb gyakorisággal olyan betegeknél is, akik nem hordozzák ezt az allélt.

Ezért az alábbi intézkedéseket be kell tartani:

- A HLA-B\*5701 státuszt a kezelés megkezdése előtt mindig dokumentálni kell.
- Trizivir-kezelést sohasem szabad kezdeményezni pozitív HLA-B\*5701 státuszú betegeknél és olyan negatív HLA-B\*5701 státuszúaknál, akiknél abakavir-tartalmú kezelési rend (pl. Kivexa, Ziagen, Triumeq) korábbi alkalmazása során abakavir okozta túlérzékenységi reakciót gyanítottak.
- Túlérzékenységi reakció gyanúja esetén **a Trizivir alkalmazását haladéktalanul abba kell hagyni**, még a HLA-B\*5701 allél hiányában is. A Trizivir-kezelés leállításának késlekedése a túlérzékenységi reakció kialakulását követően életveszélyes reakcióhoz vezethet.
- A Trizivir-kezelés túlérzékenységi reakció gyanúja miatti leállítása után Trizivir-rel **vagy más abakavir-tartalmú gyógyszerrel** (pl. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **történi kezelést tilos újra kezdeni**.
- Az abakavir-tartalmú kezelés abakavir túlérzékenységi reakció gyanúját követően történi újraindítása a tünetek órákon belüli hirtelen visszatérését eredményezheti. Ez a recidíva rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet.
- Az abakavir-kezelés újratekzésének elkerülése érdekében azokat a betegeket, akiknél túlérzékenységi reakció gyanúja állt fenn, utasítani kell arra, hogy semmisítsék meg a megmaradt Trizivir tablettáikat.
- *Az abakavir túlérzékenységi reakció klinikai leírása*

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakció jellemzőit jól jellemezték a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során. A tünetek rendszerint az abakavir-kezelés megkezdésétől számított első hat hét során jelennek meg (a kialakulásig terjedő átlagos időtartam 11 nap), **azonban ezek a reakciók a kezelés során bármikor kialakulhatnak**.

Majdnem mindegyik abakavir túlérzékenységi reakció lázzal és/vagy bőrkiütéssel társul. Az abakavir túlérzékenységi reakció részeként megfigyelt egyéb panaszok és tünetek részletes leírása a 4.8 pontban szerepel („Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész), beleértve a légúti és a gastrointestinalis tüneteket is. Fontos tudni, hogy az ilyen tünetek **a túlérzékenységi reakció tévesen, légzőszervi betegségként (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) vagy gastroenteritisként történi diagnosztizálásához vezethetnek**.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodhatnak, és életveszélyessé is válhatnak. Ezek a tünetek általában megoldódnak az abakavir kezelés leállításával.

Ritka esetekben azoknál a betegeknél is kialakultak néhány órán belül életveszélyes reakciók az abakavir-kezelés újraindításakor, akik korábban nem túlérzékenységi reakció miatt hagyták abba az

abakavir alkalmazását (lásd 4.8 pont, „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész). A kezelés újraindítását ilyen betegek esetében olyan intézményben kell végezni, ahol azonnali orvosi segítség áll rendelkezésre.

#### Tejsavas acidosis

Zidovudin adása során leírtak tejsavas acidosist, amelyhez általában hepatomegalia és hepatikus steatosis társult. A korai tünetek (szimptomás hyperlactataemia) közé tartoznak a jóindulatú emésztőszervi tünetek (hányinger, hányás és hasi fájdalom), a nem-specifikus rossz közérzet, az étvágycsökkenés, a testtömegvesztés, a légzőszervi tünetek (gyors és/vagy mély légzés), vagy idegrendszeri tünetek (beleértve a motoros gyengeséget).

A tejsavas acidosis magas halálozással jár, és társulhat pancreatitisszel, májelégtelenséggel vagy veseelégtelenséggel.

A tejsavas acidosis általában néhány vagy több havi kezelés után jelentkezett.

A zidovudin adását le kell állítani szimptomás hyperlactataemia és metabolikus/tejsavas acidosis, progresszív hepatomegalia vagy az aminoszintézis gyors emelkedése észlelésekor.

Zidovudin csak körültekintéssel adható olyan betegeknek (különösen elhízott nőknek), akiknél hepatomegalia, hepatitis vagy a májbetegség és hepatikus steatosis más ismert kockázata áll fenn (beleértve egyes gyógyszereket és az alkoholt). Különösen veszélyeztetettek azok a betegek, akik hepatitis C-vel is fertőzöttek, és alfa-interferon vagy ribavirin kezelést kapnak.

A fokozottan veszélyeztetett a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

#### Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

#### Lipoatrophia

A zidovudin-kezelés összefüggést mutat szubkután zsírréteg csökkenésével, amelyet a mitokondriális toxicitással hoztak kapcsolatba. A lipoatrophia incidenciája és súlyossága a kumulatív expozícióval áll összefüggésben. Ez a zsírvesztés, amely legkifejezettebb az arcon, a végtagokon és a farpofákon, nem feltétlenül reverzibilis a zidovudint nem tartalmazó kezelésekre történő átváltást követően. A zidovudinnal és a zidovudint tartalmazó gyógyszerekkel (Combivir és Trizivir) történő kezelés során a betegeknél folyamatosan értékelni kell a lipoatrophiára utaló jeleket. A terápiában alternatív kezelésre kell átállni, ha felmerül a lipoatrophia kialakulásának gyanúja.

#### Testtömeg és anyagcsere- paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a

vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

### Hematológiai mellékhatások

Anaemia, neutropenia és leukopenia (utóbbi általában a neutropenia következményeként) alakulhat ki zidovudint kapó betegekben. Ezek gyakrabban fordultak elő a nagyobb zidovudin adagokat (1200-1500 mg/nap) kapó betegek esetén, valamint azokban, akikben a kezelést megelőzően csontvelő elégtelenség állt fenn, különösen előrehaladott HIV-betegség mellett. A Trizivir-t szedő betegeknél éppen ezért a hematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.3 pont). Ezek a hematológiai hatások általában a kezelés negyedik-hatodik hete előtt nem figyelhetők meg. Az előrehaladott tünetes HIV-betegségben szenvedő betegek esetében a vérvizsgálatot általában a kezelés első három hónapjában legalább kéthetenként, utána legalább havonta egyszer ajánlatos elvégezni.

Korai HIV-betegségben szenvedőkben ritkán fordulnak elő hematológiai mellékhatások. A beteg általános állapotától függően a vérvizsgálat ritkábban, például háromhavonta is végezhető. A zidovudin dózisának módosítására lehet szükség akkor, ha a Trizivir-kezelés során súlyos anaemia vagy myelosuppressio jelentkezik, vagy olyan betegeknél, akiknél korábban már csontvelő elégtelenség állt fenn, például a hemoglobinszint  $< 9 \text{ g/dl}$  ( $5,9 \text{ mmol/l}$ ) vagy a neutrophilszám  $< 1,0 \times 10^9/l$  (lásd 4.2 pont). Mivel a Trizivir-nél nem lehetséges dózismódosítás, az abakavir, a lamivudin és a zidovudin külön készítményeit kell alkalmazni. Ilyenkor az említett gyógyszerkészítmények alkalmazási előírását kell figyelembe venni.

### Pancreatitis

Abakavirral, lamivudinnal és zidovudinnal kezelt betegekben pancreatitis ritkán fordult elő. Az azonban nem világos, hogy az ilyen esetek az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelés, vagy a HIV fertőzés következményei voltak. A Trizivir-kezelést azonnal le kell állítani, ha klinikai jelek, tünetek vagy laboratóriumi eltérések pancreatitisre utalnak.

### Májbetegség

Ha a lamivudint egyidejűleg alkalmazzák HIV és HBV kezelésére, a lamivudin hepatitis B-fertőzés kezelésére történő alkalmazásáról további információ a Zeffix alkalmazási előírásában található.

A Trizivir biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták olyan betegek esetében, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége is volt. A Trizivir alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Ha a Trizivir kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja (lásd a Zeffix alkalmazási előírását).

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

### Hepatitis B vagy C vírus társfertőzésben szenvedő betegek

Anaemia kialakulásának fokozott veszélye miatt ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem

javallott (lásd 4.5 pont).

### Gyermekek és serdülők

Mivel jelenleg még nincs elegendő tapasztalat, a Trizivir használata gyermekeknél vagy serdülőknél nem ajánlott. A túlérzékenységi reakciók azonosítása ebben a betegcsoportban különösen nehéz.

### Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktíváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

### Osteonecrosis

annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunuszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

### Opportunistá fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Trizivir, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV-fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket a HIV-hez kapcsolódó betegségek kezelésében gyakorlott orvosoknak kell gondos klinikai megfigyelés alatt tartani.

### Myocardialis infarctus

Obszervációs vizsgálatokban összefüggést mutattak ki a myocardialis infarctus és az abakavir alkalmazása között. Főként antiretrovirális kezelésben már részesült betegeket vizsgáltak. A klinikai vizsgálatokból származó adatok szerint korlátozott számban előfordult myocardialis infarctus, és nem zárható ki a kockázat kismérvű növekedése. Összességében volt némi ellentmondásosság az obszervációs kohorsz és a randomizált vizsgálatokból származó adatok között, így az ok-okozati összefüggés az abakavir-kezelés és a myocardialis infarctus kockázata között nem erősíthető meg, de nem is zárható ki. Ezidáig nincs olyan feltárt biológiai mechanizmus, mely megmagyarázná a kockázat potenciális növekedését. A Trizivir rendelésekor törekedni kell minden befolyásolható rizikófaktor (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására.

### Vírusátvitel

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

## Gyógyszerkölsönhatások

Nincs elegendő adat a Trizivir hatásosságáról és biztonságosságáról NNRTI-kel vagy PI-kel történő együttadása esetén (lásd 5.1 pont).

A Trizivir nem szedhető együtt semmilyen más lamivudin-tartalmú gyógyszerrel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerrel.

Sztavudin és zidovudin egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Trizivir abakavirt, lamivudint és zidovudint tartalmaz, ezért minden, ezekre a hatóanyagokra külön-külön leírt kölsönhatás a Trizivir alkalmazásakor is előfordulhat. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az abakavir, lamivudin és a zidovudin között nincs klinikailag jelentős interakció.

Az abakavirt az UDP glükoronil-transzferáz (UGT) enzimek és az alkohol-dehidrogenáz metabolizálja. Az UGT induktorok vagy inhibitorok vagy alkohol-dehidrogenáz révén eliminálódó vegyületek együttes alkalmazása módosíthatja az abakavir expozícióját. A zidovudint elsősorban az UGT enzimek metabolizálják. Az UGT enzimek induktorainak vagy inhibitorainak együttes alkalmazása módosíthatja a zidovudin expozícióját. A lamivudin vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az organikus kation transzportereken (OCT) keresztül zajlik. A lamivudin OCT inhibitorokkal történő együttes alkalmazása megnövelheti a lamivudin expozícióját.

Az abakavir, a lamivudin és a zidovudin metabolizmusában nincs jelentős szerepe a citokróm P<sub>450</sub> enzimeknek (pl. a CYP 3A4, a CYP 2C9 vagy a CYP 2D6), és se nem gátolják, se nem indukálják ezt az enzimszisztémát. Ezért csekély a kölsönhatások lehetősége proteázgátlókkal, nem nukleozidokkal és más, a főbb P<sub>450</sub> enzimek által metabolizált gyógyszerekkel.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek. Az alábbi felsorolás nem tekinthető teljesnek, de jól jellemzi a vizsgált gyógyszer-csoportokat.

<b>Gyógyszerek terápiás terület szerint</b>	<b>Kölsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)</b>	<b>Együttadásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>ANTIRETROVIRALIS GYÓGYSZEREK</b>		
Didanozin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Didanozin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Didanozin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Sztavudin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Kombináció nem ajánlott.
Sztavudin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Sztavudin/zidovudin	A sztavudin és a zidovudin közötti HIV elleni aktivitás <i>in vitro</i> antagonizmusa mindkét gyógyszer hatásosságának csökkenését eredményezheti.	
<b>FERTŐZÉS ELLENI GYÓGYSZEREK</b>		



Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
Atovakon/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert.
Atovakon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Atovakon/zidovudin (750 mg naponta kétszer étellel/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑33% Atovakon AUC ↔	
Klaritromicin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	A Trizivir-t és a klaritromicint legalább 2 óra eltéréssel kell adni
Klaritromicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Klaritromicin/zidovudin (500 mg naponta kétszer/100 mg 4 óránként)	Zidovudin AUC ↓12%	
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nem szükséges a Trizivir adagját módosítani, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása van (lásd 4.2 pont).  Ha a ko-trimoxazollal történő egyidejű alkalmazás indokolt, akkor a betegeket klinikai megfigyelés alatt kell tartani. A <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP) és a toxoplazmosis kezelésében a nagy trimetoprim/szulfametoxazol adagokat nem vizsgálták és ezeket kerülni kell.
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔  (Organikus kation transzporter gátlás)	
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
<b>GOMBAELLENES GYÓGYSZEREK</b>		
Flukonazol/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Flukonazol/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Flukonazol/zidovudin (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑74%  (UGT gátlás)	
<b>ANTIMIKOBAKTERIÁLIS GYÓGYSZEREK</b>		
Rifampicin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az abakavir plazmakoncentrációja.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Rifampicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
Rifampicin/zidovudin (600 mg naponta egyszer/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↓48%  (UGT indukció)	lehesse tenni.
<b>ANTI-KONVULZÍV GYÓGYSZEREK</b>		
Fenobarbitál/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az abakavir plazmakoncentrációja.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Fenobarbitál/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Fenobarbitál/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az zidovudin plazmakoncentrációja.	
Fenitoin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az abakavir plazmakoncentrációja.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.  A fenitoin koncentrációkat figyelni kell.
Fenitoin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Fenitoin/zidovudin	Fenitoin AUC ↑↓	
Valproinsav/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Valproinsav/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Valproinsav/zidovudin (250 mg vagy 500 mg naponta háromszor/100 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑80%  (UGT gátlás)	
<b>ANTI-HISZTAMINOK (HISZTAMIN H2 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)</b>		
Ranitidin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Ranitidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A ranitidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	
Ranitidin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
Cimetidin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Cimetidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Klinikilag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A cimetidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	
Cimetidin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
<b>CITOTOXIKUMOK</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
<b>OPIOIDOK</b>		
Metadon/abakavir (40-90 mg naponta egyszer 14 napig/600 mg egyszeri adag, majd 600 mg naponta kétszer 14 napig)	Abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadon: CL/F ↑22%	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).  A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon adagját módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon adagjának ismételt beállítására.
Metadon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Metadon/zidovudin (30-90 mg naponta egyszer/200 mg 4 óránként)	Zidovudin AUC ↑43% Metadon AUC ↔	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
<b>RETINOIDOK</b>		
Retinoid vegyületek (pl. izotretinoin)/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Interakció lehetséges, mert van közös eliminációs út az alkohol-dehidrogenáz révén.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Retinoid vegyületek (pl. izotretinoin)/lamivudin Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Retinoid vegyületek (pl. izotretinoin)/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
<b>URICOSURIÁS SZEREK</b>		
Probenecid/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Probenecid/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Probenecid/zidovudin (500 mg naponta négyyszer/2 mg/kg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑106%  (UGT gátlás)	
<b>EGYÉB GYÓGYSZEREK</b>		
Etanol/abakavir (0,7 g/kg egyszeri adag/600 mg egyszeri adag)	Abakavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔  (Gátolja az alkohol-dehidrogenázt )	Adagmódosítás nem szükséges.
Etanol/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Etanol/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri adag  Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Combivir hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

Rövidítések: ↑ = növekedés; ↓ = csökkenés; ↔ = nincs jelentős változás; AUC = koncentráció vs idő görbe alatti terület; C<sub>max</sub> = a megfigyelt legnagyobb koncentráció; CL/F = látszólagos orális clearance.

Az anaemia ribavirinnek tulajdonítható exacerbációját jelentették, amikor a zidovudin a HIV kezelési rezsim részét képezte, bár a hatás pontos mechanizmusa még tisztázásra vár. Az anaemia

kialakulásának fokozott veszélye miatt a ribavirin és a zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Fontolóra kell venni a zidovudin helyettesítését a már beállított kombinált antiretrovirális kezelésben. Különösen fontos ez abban az esetben, ha a beteg kórtörténetében zidovudin indukálta anaemia szerepel.

A potenciálisan vesetoxikus vagy myelosuppressív gyógyszerekkel (például szisztémás pentamidin, dapszon, pirimetamin, ko-trimoxazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkrisztin, vinblasztin és doxorubicin) való együttadás, különösen akut kezelés esetén, szintén fokozhatja a zidovudin mellékhatások kialakulásának a kockázatát (lásd 4.8 pont). Ha a Trizivir-t és ezek közül a gyógyszerek közül bármelyiket egyidejűleg kell alkalmazni, a veseműködést és a hematológiai paramétereket különösen gondosan kell ellenőrizni, és szükség esetén egyik vagy másik gyógyszer adagját csökkenteni kell.

A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy jelentősen növekedne a zidovudin mellékhatások előfordulásának kockázata ko-trimoxazollal (lásd fentebb a lamivudin és a ko-trimoxazol közötti kölcsönhatásra vonatkozó információt), pentamidin aeroszollal, pirimetaminnal és aciklovirral profilaktikus dózisokban történő együttadáskor.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére és ezzel együtt a HIV újszülöttre történő vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról döntenek, figyelembe kell venni az állatkísérletes adatokat és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is. A Trizivir terhesség alatt történő alkalmazását illetően nem áll rendelkezésre információ. Az önálló abakavir, lamivudin és zidovudin hatóanyagokat kombinációban szedő terhes nőkről rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat nem utal malformációt okozó toxicitásra (több mint 300, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel). A lamivudint vagy zidovudint szedő terhes nőkről rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat nem utal malformációt okozó toxicitásra (több mint 3000, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel, melyből több mint 2000 kimenetel lamivudin és zidovudin expozícióval egyaránt kapcsolatos volt). Az abakavir esetében közepes mennyiségű adat (több mint 600, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utal malformációt okozó toxicitásra. Az említett nagy mennyiségű adatra való tekintettel a malformációs kockázat embernél nem valószínű.

A Trizivir hatóanyagai gátolhatják a sejt DNS replikációját, a zidovudin egy állatkísérletben transzplacentálisan karcinogénnek bizonyult, és az abakavir állatkísérletekben transzplacentáris karcinogén hatást mutatott (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Egyidejűleg hepatitisszel is fertőzött betegeknél, akiket lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel, például Trizivir-rel, kezelnek, és akik ezt követően teherbe esnek, gondolni kell a hepatitisz kiújulásának lehetőségére, amikor a lamivudin-kezelést leállítják.

##### *Mitokondriális diszfunkció*

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

##### Szoptatás

Az abakavir és metabolitjai kiválasztódnak a szoptató patkányok tejébe. Az abakavir az emberi anyatejbe szintén kiválasztódik.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumkoncentráció kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok az abakavir három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

Egyszeri 200 mg zidovudin adag HIV-fertőzött nőknek történő beadása után a zidovudin átlagkoncentrációja hasonló volt az emberi anyatejben és a szérumban.

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

### Termékenység

Állatokon végzett vizsgálatokban sem az abakavir, sem a lamivudin sem a zidovudin nem befolyásolta a termékenységet (lásd 5.3 pont). Férfiakban a zidovudin nem befolyásolta a spermiumok számát, morfológiáját és motilitását.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásokra vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. A gépjárművezetésre vagy gépkezelésre való alkalmasság megítélésakor azonban figyelembe kell venni a beteg egészségi állapotát és a Trizivir lehetséges mellékhatásait.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A HIV-betegség kezelése során az abakavir, a lamivudin és a zidovudin külön-külön vagy kombinációban történő alkalmazása során egyaránt előfordultak nemkívánatos reakciók. Mivel a Trizivir abakavirt, lamivudint és zidovudint tartalmaz, ezért az ezen vegyületeknél leírt nemkívánatos reakciók előfordulhatnak a Trizivir esetében is.

#### Az egyes hatóanyagokkal kapcsolatban jelentett mellékhatások táblázatos felsorolása

Az abakavirral, lamivudinnal és zidovudinnal tapasztalt nemkívánatos reakciókat az 1. táblázat tartalmazza. Ezek szervrendszerenként, szervenként és abszolút gyakoriság szerint vannak csoportosítva. A gyakoriság osztályozása a következő: nagyon gyakori (> 1/10), gyakori (> 1/100 – < 1/10), nem gyakori (> 1/1000 – < 1/100), ritka (> 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000). Ezen tünetek jelentkezésekor óvatosan kell eljárni a túlérzékenységi reakció lehetőségének kizárása érdekében.

**1. táblázat:** A Trizivir egyes hatóanyagaival tapasztalt nemkívánatos reakciók

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
<b>FONTOS:</b> Az abakavir túlérzékenységgel kapcsolatos információkat lásd lejjebb az Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása - Abakavirral szembeni túlérzékenység részben.		
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
	<i>Nem gyakori:</i> neutropenia, anaemia (mindkettő esetenként súlyos), thrombocytopenia <i>Nagyon ritka:</i> tiszta vörösvértest aplasia	<i>Gyakori:</i> anaemia, neutropenia és leukopenia <i>Nem gyakori:</i> thrombocytopenia és pancytopenia csontvelő hypoplasiával <i>Ritka:</i> tiszta vörösvértest aplasia <i>Nagyon ritka:</i> aplastikus anaemia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		
<i>Gyakori:</i> túlérzékenység		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		
<i>Gyakori:</i> anorexia <i>Nagyon ritka:</i> tejsavas acidosis	<i>Nagyon ritka:</i> tejsavas acidosis	<i>Ritka:</i> anorexia, tejsavas acidosis hypoxaemia,
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		
		<i>Ritka:</i> szorongás, depresszió
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		
<i>Gyakori:</i> fejfájás	<i>Gyakori:</i> fejfájás, álmatlanság <i>Nagyon ritka:</i> perifériás neuropathia (paraesthesia)	<i>Nagyon gyakori:</i> fejfájás <i>Gyakori:</i> szédülés <i>Ritka:</i> álmatlanság, paraesthesia, aluszékonyság, a mentális képességek elvesztése, convulsiók
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		
		<i>Ritka:</i> cardiomyopathia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		
	<i>Gyakori:</i> köhögés, orrtünetek	<i>Nem gyakori:</i> dyspnoe <i>Ritka:</i> köhögés

<b>Abakavir</b>	<b>Lamivudin</b>	<b>Zidovudin</b>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
<i>Gyakori:</i> hányinger, hányás, hasmenés <i>Ritka:</i> pancreatitis	<i>Gyakori:</i> hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés <i>Ritka:</i> a szérum amilázszint emelkedése, pancreatitis	<i>Nagyon gyakori:</i> hányinger <i>Gyakori:</i> hányás, hasi fájdalom és hasmenés <i>Nem gyakori:</i> flatulentia <i>Ritka:</i> a szájnyálkahártya pigmentációja, ízérzési zavarok, dyspepsia, pancreatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetei</b>		
	<i>Nem gyakori:</i> a májenzimek (AST, ALT) szintjének átmeneti emelkedése <i>Ritka:</i> hepatitis	<i>Gyakori:</i> a májenzimek és a bilirubin szintjének emelkedése a vérben <i>Ritka:</i> májbetegségek, mint súlyos hepatomegalia steatosissal
<b>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</b>		
<i>Gyakori:</i> kiütés (szisztémás tünetek nélkül) <i>Nagyon ritka:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális necrolysis	<i>Gyakori:</i> kiütés, alopecia	<i>Nem gyakori:</i> kiütés és pruritus <i>Ritka:</i> a köröm és a bőr pigmentációja, urticaria, izzadás
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
	<i>Gyakori:</i> arthralgia, izomrendellenességek <i>Ritka:</i> rhabdomyolysis	<i>Gyakori:</i> myalgia <i>Nem gyakori:</i> myopathia
<b>Vese-és húgyúti betegségek és tünetek</b>		
		<i>Ritka:</i> gyakori vizeletürítés
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>		
		<i>Ritka:</i> gynaecomastia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
<i>Gyakori:</i> láz, letargia, fáradtság	<i>Gyakori:</i> fáradtság, rossz közérzet, láz	<i>Gyakori:</i> rossz közérzet <i>Nem gyakori:</i> láz, általános fájdalom és asthenia <i>Ritka:</i> hidegrázás, mellkasi fájdalom, influenzaszerű tünetek

Az alábbi táblázatban felsorolt reakciók közül számos (hányinger, hányás, hasmenés, láz, levertség, bőrkiütés) gyakran előfordul abakavirra túlérzékeny betegeknél. Ezért azokat a betegeket, akiknél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, gondosan meg kell figyelni a túlérzékenységi reakció szempontjából (lásd 4.4 pont). Nagyon ritkán erythema multiformet, Stevens-Johnson szindrómát vagy toxicus



epidermalis necrolysis jelentettek olyan esetekben, amikor az abakavir túlérzékenység nem volt kizárható. Ilyenkor az abakavir-tartalmú gyógyszer adását véglegesen le kell állítani.

#### Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

##### Abakavirral szembeni túlérzékenység

A túlérzékenységi reakció okozta panaszok és tünetek az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ezeket a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő felmérések során észlelték. Azok a tünetek, amelyek a túlérzékenységi reakciókat jelző betegek legalább 10%-ánál jelentkeztek, félkövér betűkkel kerültek szedésre.

Majdnem minden betegnek, akinél kialakulnak a túlérzékenységi reakciók, láza és/vagy bőrkiütése van (általában maculo-papularis vagy urticaria) a tünetegyüttes részeként, bár a reakciók előfordultak kiütés és láz nélkül is. További főbb tünetek közé tartoznak a gastrointestinalis, légzőszervi vagy általános tünetek, mint a levertség és a rossz közérzet.

<i>Bőr</i>	<b>Bőrkiütés</b> (általában maculo-papularis vagy urticaria).
<i>Emésztőrendszer</i>	<b>Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom</b> , a szájnyálkahártya kifelélyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	<b>Dyspnoe, köhögés</b> , torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Egyéb</i>	<b>Láz, levertség, rossz közérzet</b> , oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/Pszichiátriai</i>	<b>Fejfájás</b> , paraesthesia.
<i>Haematológiai</i>	Lymphopenia.
<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	<b>Májfunkciós értékek emelkedése</b> , hepatitis, májelégtelenség.
<i>Vázizom- és csontrendszeri</i>	<b>Myalgia</b> , ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedés.
<i>Urológia</i>	Kreatininszint emelkedés, veseelégtelenség.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodnak, és életveszélyessé is válhatnak, illetve néhány esetben halálhoz vezettek.

Az abakavir-kezelés abakavir okozta túlérzékenységi reakciót követő újraindítása a tünetek gyors, órákon belüli visszatérésevel jár. A túlérzékenységi reakció recidívája rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet. Az abakavir-kezelés újraindítása után hasonló reakciók ritkán előfordultak olyan betegeknél is, akiknél a túlérzékenységnek csak egy fő tünete (lásd feljebb) jelentkezett az abakavir leállítását megelőzően, és nagyon ritkán olyan betegeknél is kialakultak, akiknél a kezelést úgy indították újra, hogy korábban nem voltak túlérzékenységi tüneteik (vagyis előzetesen abakavir-toleránsnak tekintett betegeknél).

#### **A zidovudinnal kapcsolatos hematológiai nemkívánatos reakciók**

Anaemia, neutropenia és leukopenia gyakrabban fordultak elő a nagyobb zidovudin adagokat (1200-1500 mg/nap) kapó betegeknél, valamint előrehaladott HIV-betegség esetén különösen azoknál, akiknél a kezelést megelőzően csontvelő elégtelenség állt fenn és a CD<sub>4</sub> sejtszámuk 100/mm<sup>3</sup> alatt volt. Ilyenkor szükségessé válhat az adag csökkentése vagy a terápia leállítása (lásd 4.4 pont). Az anaemia transzfúziót tehet szükségessé.

A neutropenia azokban a betegekben is gyakrabban fordult elő, akiknek a zidovudin kezelés megkezdésekor alacsony volt a neutrophilsejtszáma, a hemoglobinszintje és szérumb<sub>12</sub>-szintje.

#### Tejsavas acidosis

A zidovudin alkalmazása során leírtak tejsavas acidózist, amely esetenként fatális kimenetelű volt, és amelyhez általában súlyos hepatomegalia és májsteatosis társult (lásd 4.4 pont).

#### Lipoatrophia

A zidovudin-kezelés összefüggést mutat a szubkután zsírréteg csökkenésével, amely legkifejezettebb az arcon, a végtagokon és a farpofákon. A Trizivir-t kapó betegeket gyakran meg kell vizsgálni és rá kell kérdezni a lipoatrophia jeleire vonatkozóan. Kialakulásának észlelésekor a Trizivir-kezelés nem folytatható tovább (lásd 4.4 pont).

#### Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

#### Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistafertőzésekkel szemben gyulladásszerű reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

#### Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozás**

A Trizivir túladozására vonatkozóan nincsenek tapasztalatok. Zidovudin vagy lamivudin akut túladozását követően a felsorolt mellékhatásokon kívül különleges tüneteket nem állapítottak meg. Halálestet nem fordult elő, és minden beteg felépült. Klinikai vizsgálatokban a betegek maximum 1200 mg-os egyszeri és maximum 1800 mg-os napi abakavir adagokat kaptak. Váratlan mellékhatásokról nem számoltak be. Az ennél nagyobb adagok hatásai nem ismertek.

Ha túladozás történik, a beteget meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e a toxicitás tünetei (lásd 4.8 pont), és szükség esetén a standard szupportív kezelést kell alkalmazni. Mivel a lamivudin dializálható, a túladozás kezelése során folyamatos hemodialízist lehet alkalmazni, bár erre vonatkozóan még nem végeztek vizsgálatokat. A hemo- és a peritoneális dialízis a zidovudin eliminációját csak korlátozott mértékben, a glukuronid metabolit eliminációját pedig jelentősen befolyásolja. Nem ismeretes, hogy az abakavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

#### Farmakoterápiás csoport

Szisztémás vírusellenes szerek. Vírusellenes szerek HIV-fertőzések kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR04.

#### Hatásmechanizmus

Az abakavir, a lamivudin és a zidovudin mind NRTI-k, a HIV-1 és a HIV-2 hatékony és szelektív inhibitorai. Mindhárom gyógyszert intracelluláris kinázok sora metabolizálja a megfelelő 5'-trifoszfáttá (TP). A lamivudin-TP, a karbovir-TP (az abakavir aktív trifoszfát formája) és a zidovudin-TP a HIV reverz-transzkriptáz (RT) szubsztrátjai és kompetitív inhibitorai. Fő antivirális hatásukat azonban a monofoszfát formának a vírusDNS láncába történő beépülésével fejtik ki, lezárva ezáltal a DNS láncot. Az abakavir-, a lamivudin- és a zidovudin-trifoszfátok lényegesen kisebb affinitást mutatnak a gazdasejt DNS-polimerázaihoz.

Nem észleltek antagonist hatást *in vitro* a lamivudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: abakavir, didanozin és nevirapin). Nem észleltek antagonist hatást *in vitro* a zidovudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: didanozin és alfa-interferon). Az abakavir sejt kultúrában kifejtett antivirális aktivitását nem antagonizálta, amikor a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) didanozinnal, emtricitabinnal, sztavudinnal vagy tenofovirral, a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) nevirapinnal vagy a proteáz-inhibitor (PI) amprenavirral kombinálták.

#### In vitro rezisztencia

A HIV-1 lamivudinnal szembeni rezisztencia kialakulásakor egy M184I, vagy még gyakrabban egy M184V aminosavcsere történik a virális RT aktív helyének közelében.

Abakavir-rezisztens HIV-1 izolátumokat szelektáltak *in vitro*, és ezek az RT kodon-régiók specifikus genotípus változásaival (M184V, K65R, L74V és Y115F kodonok) hozhatók kapcsolatba. Az abakavirral szembeni vírus rezisztencia viszonylag lassan alakul ki *in vitro*, és többszörös mutáció szükséges a vad típusú vírussal szembeni EC<sub>50</sub>-érték klinikailag jelentős emelkedéséhez.

#### In vivo rezisztencia (kezelésben még nem részesült betegek)

Az M184I vagy M184V variánsok a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-1 fertőzött betegekben alakulnak ki. A legtöbb olyan betegből nyert izolátumokban, akik a kezelés részeként abakavirt is kaptak egy Combivir-rel (lamivudin és zidovudin fix dózisú kombinációja) végzett pivotális klinikai vizsgálatban, és kezelésük virológiailag sikertelen volt, vagy nem találtak az NRTI-kezeléssel összefüggő változást a kiindulási értékekhez képest (15%), vagy csak M184V vagy M184I szelektálódott ki (78%). Az M184V vagy M184I szelekciója általában gyakori volt (85%), míg az L74V, a K65R és az Y115F esetében nem észleltek szelekciót (lásd a táblázatot). A zidovudin (ZDV) hatására kisselektálódó timidin-analóg mutációk (TAM-ok) ugyancsak megjelentek (8%).

Kezelés	Abakavir + Combivir
<b>Betegek száma</b>	282
<b>Virológiai sikertelenségek száma</b>	43
<b>On-therapy genotípusok száma</b>	40 (100%)
<b>K65R</b>	0
<b>L74V</b>	0
<b>Y115F</b>	0
<b>M184V/I</b>	34 (85%)
<b>TAM-ok<sup>1</sup></b>	3 (8%)

<sup>1</sup> Azon egyének száma, akiknél a TAM-ok száma  $\geq 1$ .

TAM-ok szelektálódhatnak ki, amikor timidin-analógokat társítanak abakavirral. Hat klinikai vizsgálat meta-analízise során az abakavirt zidovudin nélkül tartalmazó kezelési rendek esetén TAM nem szelektálódott ki (0/127), de abakavirt és a timidin-analóg zidovudint tartalmazó kezelések estén észleltek szelekciót (22/86, 26%). Továbbá, az L74V és K65R szelekció csökkent, ha egyidejűleg ZDV-t is adtak (K65R: ZDV nélkül: 13/127, 10%; ZDV-vel: 1/86, 1%; L74V: ZDV nélkül: 51/127, 40%; ZDV-vel: 2/86, 2%).

#### *In vivo rezisztencia (kezelésben már részesült betegek)*

Az M184I vagy M184V variánsok a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-1 fertőzött betegekben alakulnak ki, és nagyfokú lamivudin-rezisztenciát okoznak. Az *in vitro* adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a lamivudin adagolásának folytatása az antiretrovirális kezelés keretében az M184V kialakulása ellenére, residualis antiretrovirális aktivitást eredményezhet (valószínűleg a vírusok állapotának áramlása következtében). Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentőségét még nem állapították meg. Valójában igen korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, és eleve kizárják a megbízható következtetések levonását ebben a vonatkozásban. Mindenesetre, a lamivudin továbbadásával szemben mindig előnyben kell részesíteni a kezelés megindítását egy megfelelő NRTI-vel. Következésképpen az M184V mutáció megjelenése ellenére a lamivudin adagolásának folytatása csak abban az esetben mérlegelhető, ha más hatékony NRTI nem áll rendelkezésre. Hasonlóképpen, TAM-ok jelenléte ZDV-rezisztencia kialakulásához vezet.

Klinikailag jelentős mértékben csökkent abakavir-érzékenységet mutattak ki olyan nem kontrollált vírusreplikációjú betegek klinikai izolátumaiban, akiket korábban más nukleozid-gátlókkal kezeltek, és akik ezekre rezisztensek voltak. Öt klinikai vizsgálat meta-analízise során, amelyekben az abakavirt a kezelés hatékonyságának növelése érdekében adták, 166 egyénből 123-nál (74%) volt M184V/I, 50-nél (30%) T215Y/F, 45-nél (27%) M41L, 30-nál (18%) K70R és 25-nél (15%) D67N. K65R-et nem találtak, és az L74V és az Y115F nem volt gyakori ( $\leq 3\%$ ). A genotípusra vonatkozó prediktív érték logisztikai regressziós modellezése (a kiindulási HIV-1 RNS [vRNS], CD4+ sejtszám, a korábbi antiretrovirális kezelések száma és időtartama szerint korrigálva) során azt találták, hogy 3 vagy több NRTI-rezisztenciával kapcsolatos mutáció jelenlétéhez csökkent válasz társul a 4. héten ( $p = 0,015$ ) vagy 4 vagy több mutáció megjelenése átlagosan a 24. héten ( $p \leq 0,012$ ). Ezen túlmenően, a 69 beékelődő komplex vagy a Q151M mutáció, amelyek általában a A62V, V75I, F77L and F116Y mutációkkal kombinációban vannak jelen, nagyfokú abakavir-rezisztenciát okoznak.

Kiindulási reverz transzkriptáz mutáció	4. hét (n = 166)		
	n	Átlagos változás vRNS (log <sub>10</sub> c/mL)	A < 400 kópia/mL vRNS százaléka
Nincs	15	-0,96	40%
Csak M184V	75	-0,74	64%
Bármilyen NRTI mutáció	82	-0,72	65%
Bármilyen két NRTI-vel kapcsolatos mutáció	22	-0,82	32%
Bármilyen három NRTI-vel kapcsolatos mutáció	19	-0,30	5%
Négy vagy több NRTI-vel kapcsolatos mutáció	28	-0,07	11%

#### *Fenotípusos rezisztencia és keresztrezisztencia*

Az abakavirral szembeni fenotípusos rezisztencia kialakulásához M184V szükséges, legalább egy másik abakavirral szelektált mutációval együtt, vagy M184V többféle TAM-mal. Az M184V vagy M184I mutációkkal összefüggő fenotípusos keresztrezisztencia más NRTI-kkel szemben korlátozott mértékű. A zidovudin, a didanozin, a sztavudin és a tenofovir megtartja antivirális aktivitását az ilyen HIV-1 variánsokkal szemben. Az M184V jelenléte K65R-rel együtt, növeli az abakavir, a tenofovir, a didanozid és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát, továbbá az M184V jelenléte L74V-vel együtt, növeli az abakavir, a didanozid és a lamivudin közötti a keresztrezisztenciát. Az M184V jelenléte Y115F-fel együtt, növeli az abakavir és a lamivudin közötti a keresztrezisztenciát. Az abakavir megfelelő alkalmazásához útmutatást adhatnak a jelenleg ajánlott rezisztencia-algoritmusok.

Keresztrezisztencia az abakavir, a lamivudin vagy a zidovudin és más csoportba tartozó antiretrovirális szerek, pl. PI-k vagy NRTI-k között nem valószínű.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az abakavir, lamivudin és zidovudin kombinációját az indinavir, lamivudin és zidovudin kombinációjával egy antiretrovirális kezelést még nem kapott betegeken (antiretrovirális kezelés naiv betegeken) végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban hasonlították össze. Tekintettel az idő előtti megszakítások magas arányára (a betegek 42%-a hagyta abba a randomizált kezelést a 48. hétre), nem lehet egyértelmű következtetést levonni a két kezelés terápiás egyenértékűségére vonatkozóan a 48. héten. Bár az abakavirt és indinavirt tartalmazó kezelésben részesülő csoportok között hasonló antivirális hatást figyeltek meg azon betegek aránya alapján, akiknél a plazma vírusterhelése a kimutathatósági határ alatt volt ( $\leq 400$  kópia/ml; az intention to treat [ITT] analízis alapján ez az arány 47% versus 49%, míg az as treated [AT] analízisben 86% versus 94% az abakavir és az indinavir kombinációk esetében, ebben a sorrendben), az indinavir kombináció kedvezőbb eredményeket mutatott, különösen a betegek azon alcsoportjában, akiknél magas volt a vírusterhelés ( $> 100\ 000$  kópia/ml a vizsgálat kezdetén; ITT analízis alapján 46% versus 55%; AT analízis alapján 84% versus 93% az abakavir, illetve az indinavir esetében, ebben a sorrendben).

Az ACTG5095 egy randomizált (1:1:1), kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben 1147, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-fertőzött felnőtt bevonásával 3 terápiát hasonlítottak össze: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Átlagosan 32 heti követés után a három nukleoziddal végzett hármas kezelés (ZDV/3TC/ABC) virológiailag kevésbé volt sikeres, mint a két másik kezelési kar, függetlenül a kiindulási vírusterheléstől ( $<$  vagy  $> 100\ 000$  kópia/ml), amennyiben a ZDV/3TC/ABC karon a kezelték 26%-ánál, a ZDV/3TC/EFV karon 16%-ánál, a 4 gyógyszeres karon pedig 13%-ánál

volt virológiailag sikertelen a kezelés (HIV RNS > 200 kópia/ml). A 48. héten azon betegek aránya, akiknél a HIV RNS 50 kópia/ml alatt volt, sorrendben 63%, 80%, ill. 86% volt a ZDV/3TC/ABC, a ZDV/3TC/EFV, ill. a ZDV/3TC/ABC/EFV karon. A vizsgálat Data Safety Monitoring Board-ja ekkor leállította a ZDV/3TC/ABC kart, tekintettel a virológiailag sikertelenül kezelt nagyobb arányára. A másik két karon vak elrendezésben folytatták a kezelést. 144 hetes átlagos követés után a ZDV/3TC/ABC/EFV karon a kezelték 25%-ánál és a ZDV/3TC/EFV karon 26%-uknál ítélték virológiailag sikertelennek a kezelést. A két kar között nem volt jelentős különbség az első virológiai kudarcig eltelt idő tekintetében ( $p = 0,73$ , log-rank teszt). Ebben a vizsgálatban az ABC hozzáadása a ZDV/3TC/EFV kezeléshez nem növelte jelentősen a hatékonyságot.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virológiai kudarc (HIV RNS > 200 kópia/ml)	32 hét	26%	16%	13%
	144 hét	-	26 %	25 %
Virológiai siker (48 hét HIV RNS < 50 kópia/ml)		63%	80%	86%

Egy folyamatban levő, kis betegszámú, nyílt, pilot klinikai vizsgálatban, amelyben antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeket kezelték az abakavir, lamivudin, zidovudin és efavirenz kombinációval, azon betegek aránya, akikben a 48. héten a plazma vírusterhelése a kimutathatósági határ alá csökkent (< 400 kópia/ml), közel 90% volt, és a betegek 80%-ánál ez az érték < 50 kópia/ml volt 24 hetes kezelést követően.

Régóta, többszörös antiretrovirális kombinációkkal kezelt („heavily” pre-treated), más terápiákkal eredménytelenül kezelt betegek, vagy előrehaladott betegség ( $CD_4$  sejtszám < 50 sejt/mm<sup>3</sup>) esetén a Trizivir alkalmazásáról jelenleg nem állnak rendelkezésünkre adatok.

Régóta, többszörös antiretrovirális kombinációkkal kezelt („heavily” pre-treated) betegeknél ezen hármas nukleozid kombináció alkalmazásának előnye függ az előző kezelésben használt hatóanyagoktól és a kezelés időtartamától, mert ez kiszelektálhatta az abakavirra, vagy lamivudinra vagy zidovudinra keresztrezisztens HIV-1 variánsokat.

A Trizivir NRTI-kkel vagy PI-kkel való kombinációjának hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan ezidáig nem áll rendelkezésre elég adat.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Az abakavir, a lamivudin és a zidovudin orális bevételt követően gyorsan és jól felszívódik a gastrointestinalis traktusból. A per os abakavir, lamivudin és zidovudin abszolút biohasznosulása felnőtteknél kb. 83%, 80-85%, illetve 60-70% a fenti sorrendben.

Egy HIV-1-fertőzött betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban az abakavir, lamivudin és zidovudin farmakokinetikai paraméterei egyensúlyi állapotban hasonlóak voltak Trizivir tablettá, illetve lamivudint és zidovudint tartalmazó kombinációs tablettá és abakavir tablettá alkalmazása után. Az egészséges önkénteseken végzett Trizivir bioegyenértékűségi vizsgálatban szintén azonos értékeket mértek.

Egy bioegyenértékűségi vizsgálatban a Trizivir-t az együtt bevett, 300 mg abakavirt, 150 mg lamivudint és 300 mg zidovudint tartalmazó tablettákkal hasonlították össze. Vizsgálták azt is, hogy a táplálkozás hogyan befolyásolja az felszívódás sebességét és mértékét. Az  $AUC_{0-\infty}$ , és  $C_{max}$ -értékek alapján a Trizivir és a külön tablettákban bevett 300 mg abakavir, 150 mg lamivudin és 300 mg zidovudin bioegyenértékűnek bizonyult. A táplálék csökkentette a Trizivir felszívódásának sebességét (a  $C_{max}$  kismértékben csökkent (átlagosan 18-32%) és a  $t_{max}$  növekedett (kb. 1 óra)), de a felszívódás

mértéke ( $AUC_{0-\infty}$ ) nem csökkent. A változásoknak nincs klinikai jelentősége, a Trizivir bevételével kapcsolatban táplálkozási megszorítások nem szükségesek.

Terápiás adagok esetén (egy Trizivir tabletta naponta kétszer) a betegekben az abakavir, a lamivudin és a zidovudin steady state  $C_{max}$  középértéke (CV) 3,49  $\mu\text{g/ml}$  (45%), 1,33  $\mu\text{g/ml}$  (33%), ill. 1,56  $\mu\text{g/ml}$  (83%) volt. A megfelelő  $C_{min}$ -értéket nem tudták megállapítani az abakavir esetében, míg az 0,14  $\mu\text{g/ml}$  (70%) volt a lamivudinra és 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (64%) a zidovudinra. Az abakavir, a lamivudin és a zidovudin AUC középértéke (CV) egy 12 órás dózis intervallumban 6,39  $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$  (31%), 5,73  $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$  (31%), illetve 1,50  $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$  (47%) volt.

Zidovudin és lamivudin együttadásakor a zidovudin  $C_{max}$ -értéke mérsékelten emelkedett (28%), teljes expozíciója (AUC) azonban nem változott szignifikánsan. A zidovudin nem befolyásolja a lamivudin farmakokinetikáját. Az abakavir hatással van a zidovudinra (20%-kal csökkentette a  $C_{max}$  értékét) és a lamivudinra (35%-kal a csökkentette  $C_{max}$  értékét).

### Megoszlás

Intravénás adagolás után az abakavir, lamivudin és zidovudin átlagos megoszlási térfogata 0,8; 1,3; illetve 1,6 l/kg, a fenti sorrendben. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris, a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik, elsősorban az albuminhoz (< 36% szérumban albumin *in vitro*). A zidovudin kötődése plazmafehérjékhez 34%-38%. A plazmafehérje kötődésre vonatkozó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis-közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. Ebből arra lehet következtetni, hogy kicsi a valószínűsége a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölsönhatásoknak.

A Trizivir esetében nincs valószínűsége a kötőhelyekről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölsönhatásoknak.

Az adatok szerint az abakavir, a lamivudin és a zidovudin penetrál a központi idegrendszerbe és bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). A CSF/szérumban koncentráció aránya lamivudin, illetve zidovudin esetén 2-4 órával az orális bevételt követően kb. 0,12, illetve 0,5 volt. A lamivudin központi idegrendszerbe történő penetrációjának valós mértéke és klinikai jelentősége nem ismert.

Abakavirral történt vizsgálatokban a CSF/plazma AUC arány 30 és 44 % között volt. A megfigyelt csúcskoncentráció-értékek naponta kétszer 600 mg abakavir adása esetén 9-szer nagyobbak, mint az abakavir 0,08  $\mu\text{g/ml}$ -es, illetve 0,26  $\mu\text{M}$ -os  $IC_{50}$ -értékei.

### Biotranszformáció

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak mérsékelt szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerkölsönhatások valószínűsége a kismértékű májmetabolizmus (5-10%) és a csekély plazma proteinkötődés miatt kicsi.

Mind a plazmában, mind a vizeletben a zidovudin fő metabolitja a zidovudin 5'-glukuronid, amely az alkalmazott adag vesén át kiürülő részének mintegy 50-80 %-a. A 3'-amino-3'-deoxitimidint (AMT) a zidovudin metabolitjaként azonosították intravénás adagolás után.

Az abakavirt elsősorban a máj bontja le, az alkalmazott adag kb. 2%-át a vese választja ki, változatlan formában. A metabolizmus emberben elsődlegesen az alkohol-dehidrogenáz és a glukuronid-képződés révén történik, ennek során 5'-karboxilsav, illetve 5'-glukuronid képződik, amelyek a dózis mintegy 66%-át teszik ki, és a vizelettel ürülnek.

## Elimináció

A lamivudin eliminációs felezési ideje 5-7 óra. A lamivudin átlagos szisztémás clearance-e kb. 0,32 l/óra/kg, ennek nagy részét (> 70%), a szerves kationtranszport útján történő kiürülés képezi. A vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés romlása befolyásolja a lamivudin eliminációját. Emiatt azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance  $\leq 50$  ml/perc, dóziscsökkentés szükséges (lásd 4.2 pont).

Az intravénásan alkalmazott zidovudinnal végzett vizsgálatokban az átlagos terminális plazmafelezési idő 1,1 óra, és az átlagos szisztémás clearance 1,6 l/óra/kg volt. A zidovudin renális clearance-e mintegy 0,34 l/óra/kg, ez arra utal, hogy a renális eliminációban a glomerularis filtrációnak és aktív tubularis szekréciónak van szerepe. Előrehaladott veseelégtelenségben a zidovudin plazma koncentrációja emelkedik.

Az abakavir átlagos felezési ideje kb. 1,5 óra. Az abakavir többszörös orális adagolása során napi kétszer 300 mg dózisban nincs szignifikáns abakavir kumuláció. Az abakavir eliminációja májmetabolizmus útján történik, majd a metabolitok elsősorban a vizelettel választódnak ki. A metabolitok és a változatlan abakavir együttesen a bevitt abakavir adagnak mintegy 83%-át teszik ki a vizeletben, a maradék a széklettel távozik.

## Különleges betegcsoportok:

### *Májkárosodás*

Farmakokinetikai adatok külön-külön állnak rendelkezésre az abakavirra, lamivudinra és zidovudinra vonatkozóan.

A cirrhotikus betegekkal kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott adatok alapján a csökkent glukuronid képződés miatt a zidovudin kumulálódhat. Mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek vizsgálata szerint a lamivudin farmakokinetikáját a májműködés romlása nem befolyásolja szignifikánsan.

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az abakavir farmakokinetikáját enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh érték 5-6) betegeknél vizsgálták, akik egyszeri dózisban 600 mg abakavirt kaptak – az AUC medián (tartomány) értéke 24,1 (10,4-54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  volt. Az eredmények azt mutatták, hogy az átlagos emelkedés (90% CI) az abakavir AUC értékénél 1,89-szeres [1,32; 2,70], míg az eliminációs felezési időmél 1,58-szoros [1,22; 2,04] volt. Enyhe májbetegségben szenvedő betegeknél nem adható egyértelmű dóziscsökkentési ajánlás, az abakavir expozíció jelentős variabilitása miatt.

Az abakavirra és zidovudinra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján a Trizivir alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

### *Vesekárosodás*

A megfigyelések szerint a lamivudin eliminációs felezési ideje 5-7 óra. A lamivudin átlagos szisztémás clearance-e kb. 0,32 l/óra/kg, ennek nagy részét (> 70%), a szerves kationtranszport útján történő kiürülés képezi. Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés romlása befolyásolja a lamivudin eliminációját.

Az intravénásan alkalmazott zidovudinnal végzett vizsgálatokban az átlagos terminális plazma felezési idő 1,1 óra, és az átlagos szisztémás clearance 1,6 l/óra/kg volt. A zidovudin renális clearance-e mintegy 0,34 l/óra/kg, ez arra utal, hogy a renális eliminációban a glomerularis filtrációnak és aktív tubularis szekréciónak van szerepe. Előrehaladott veseelégtelenségben a zidovudin plazmakoncentrációja emelkedik.

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja, és kb. 2%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Az abakavir farmakokinetikája végstádiumú vesebetegségben szenvedőkben hasonló a



normális vesefunkciójú betegekéhez. Éppen ezért nincs szükség az adagok csökkentésére vesekárosodásban szenvedő betegeknel.

Mivel lamivudin és zidovudin esetében adagmódosítás válhat szükségessé, beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin-clearance  $\leq 50$  ml/perc) abakavirt, lamivudint és zidovudint külön-külön tartalmazó készítmények alkalmazása ajánlott. Végstádiumban levő vesebetegségben nem adható Trizivir (lásd 4.3 pont).

#### *Időskorúak*

Nincsenek farmakokinetikai adatok 65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Abakavir, lamivudin és zidovudin kombinációjával történő kezelésre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre állatkísérletes adatok. A három hatóanyag kombinációjának klinikailag releváns toxikológia hatásai az anaemia, a neutropenia és a leukopenia.

#### Mutagenitás és karcinogenitás

Bakteriális teszteken sem az abakavir, sem a lamivudin, sem a zidovudin nem mutagén, de összhangban más nukleozid-analógokkal, gátolják a sejt DNS replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben.

*In vivo* vizsgálatokban a klinikumban elért plazmaszinteket 40-50-szeresen meghaladó plazmakoncentrációt adó dózisok esetén a lamivudin nem mutatott semmilyen genotoxikus aktivitást. Az ismételt orális dózisokban alkalmazott zidovudin clastogen hatást mutatott micronucleus tesztekben egereken és patkányokon. A zidovudinnal kezelt AIDS betegek perifériás véréből származó lymphocytákban ugyancsak megfigyelhető volt a kromoszómák fokozott töredezettsége.

Egy pilot vizsgálat szerint a zidovudin beépül a leukocita mag DNS-be olyan felnőttekben, köztük terhes nőkben, akik HIV-1 fertőzés kezelésére vagy a magzatra történő vírusátvitel megelőzésére zidovudint kapnak. Ugyancsak beépült a zidovudin a csecsemők köldökzsinórvéréből származó leukociták DNS-ébe, amikor az anyát zidovudinnal kezelték. Egy majmokon végzett transzplacentáris genotoxikus vizsgálatban az önmagában adott zidovudint zidovudin és lamivudin kombinációval hasonlították össze, a humán adagoknak megfelelő expozícióval. A vizsgálat azt mutatta, hogy az *in utero* a kombinációnak kitett foetusokban magasabb szinten maradt a nukleozid-analóg beépülése a DNS-be több foetális szervben, és több telomer rövidülés mutatkozott, mint azokban, melyeknél csak zidovudin expozíció volt. Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az abakavir kis mértékben képes kromoszóma-károsodást okozni akár *in vitro*, akár *in vivo*, nagy kísérleti koncentrációkban, ezért az emberre vonatkozó bármely potenciális kockázatot a kezeléstől várható hasznos eredményekkel szemben kell mérlegelni.

Az abakavir, a lamivudin és a zidovudin kombinációjának karcinogén potenciálját nem vizsgálták. Hosszú időtartamú orális patkány és egér karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott carcinogen potenciált. Patkányokon és egereken zidovudinnal végzett orális karcinogenitási vizsgálatokban késői megjelenésű vaginalis epithelialis tumorokat találtak. Egy ezt követő intravaginalis karcinogenitási vizsgálat megerősítette azt a feltevést, hogy a vaginalis tumor oka az, hogy a rágesáló vaginalis epitheliuma tartósan érintkezik a vizeletben nagy koncentrációban előforduló, nem metabolizált zidovudinnal. Egyik faj egyik nemében sem figyeltek meg más, a zidovudinnal összefüggő tumort.

Továbbá, két transzplacentális karcinogenitási vizsgálatot is végeztek egereken. Az egyik vizsgálatban, amelyet az US National Cancer Institute végzett, a zidovudint a maximálisan tolerált dózisban adták vemhes egereknek, a vemhesség 12. napjától a 18. napjáig. A születés után egy évvel a legnagyobb dózist kapott utódok (420 mg/születési testtömeg kilogramm) tüdejében, májában és női

reprodukción szerveiben megnövekedett a tumorok előfordulása.

A második vizsgálatban az egereknek 24 hónapon keresztül 40 mg/kg zidovudin adagokat adtak úgy, hogy az expozíció perinatálisan, a gestatio 10. napján kezdődött. A kezeléssel kapcsolatos megfigyelések a késői megjelenésű vaginalis epithelialis tumorokra korlátozódtak, amelyek gyakorisága és megjelenésük ideje hasonló volt, mint a standard orális karcinogénitási vizsgálatban. A második vizsgálat tehát nem igazolta a zidovudin transzplacentális karcinogén hatását.

Azt a következtetést vonták le, hogy az első transplacentális karcinogénitási vizsgálatban észlelt gyakoribb tumor előfordulás elméleti kockázatot jelent, amit a kezelés igazolt előnyeivel szemben kell mérlegelni.

Karcinogénitási vizsgálatokban per os adtak abakavirt egereknek, patkányoknak, és mind a malignus, mind a nem malignus tumorok incidenciája növekedett. Malignus tumorok előfordultak mindkét faj hím állataiban a preputialis mirigyben és a nőstények clitoris mirigyében, patkányoknál pedig a hímek pajzsmirigyében, és a nőstények májában, húgyhólyagjában, nyirokcsomóiban és subcutisában.

Ezeket a tumorokat elsősorban a legnagyobb dózisok, egereknél 330 mg/kg/nap, míg patkányoknál 600 mg/kg/nap, adása esetén észlelték. Kivételt képezett a preputialis mirigy tumor, amely egerekben 110 mg/kg dózisonál jelentkezett. A hatástalan szintű szisztémás expozíció egerekben és patkányokban megfelelt a kezelés alatti humán expozíció háromszorosának, ill. hétszeresének.

Jóllehet ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a potenciális klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogénitás kockázata.

#### Toxicitás ismételt adagolás esetén

A toxikológiai vizsgálatok során az abakavir kezelés megnövelte a máj tömegét patkányokban és majmokban. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Klinikai vizsgálatokból szerzett bizonyítékok nem állnak rendelkezésre az abakavir hepatotoxikus hatásáról. Továbbá, az abakavir metabolizmusának autoindukcióját, ill. más, a máj útján metabolizálódó gyógyszerkészítmények metabolizmusának indukcióját nem észlelték emberben.

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A szisztémás expozíció 7-24-szerese volt a várható humán expozíciónak. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

#### Reprodukción toxikológia

A lamivudin az állatkísérletekben nem volt teratogén, de nyulakban a humán expozícióhoz képest viszonylag alacsony szisztémás expozíciónál a korai embrió halálozás növekedését tapasztalták. Hasonló hatás patkányokban még nagyon magas szisztémás expozíciónál sem volt tapasztalható.

A zidovudinnak hasonló hatása van mindkét fajban, de csak nagyon magas szisztémás expozíciók esetén. Az anyára toxikus dózison zidovudin adásakor az organogenesis alatt patkányokban megnőtt a fejlődési rendellenességek gyakorisága, de kisebb adagoknál nem bizonyított a magzatkárosító hatás.

Az abakavir esetében patkányokban embrio- és foetalis toxicitást figyeltek meg, de nyulakban nem. Az észlelt jelek a következők voltak: csökkent foetalis testtömeg, foetalis oedema, továbbá a csontváz eltérések/rendellenességek előfordulásának növekedése, korai intrauterin elhalás, halvaszülés. Az abakavir teratogén potenciáljára vonatkozólag nem vonhatók le következtetések az embrio-foetalis toxicitás miatt.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban az abakavir nem befolyásolta sem a nőstények, sem a hímek termékenységét. Ugyanígy sem a lamivudinnak, sem a zidovudinnak nincs semmilyen hatása a termékenységre. A zidovudin nem befolyásolta a spermiumok számát, morfológiáját vagy mozgékonyágát embernél.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

mikrokristályos cellulóz,  
A típusú karboximetil-keményítő-nátrium,  
magnézium-sztearát.

Tabletta bevonat:

Opadry Green 03B11434: hipromellóz, titán-dioxid, makrogol, indigókármin-alumínium-lakk, sárga vas-oxid.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

60 tabletta átlátszatlan, fehér PCTFE/PVC-Al buborékcsomagolásban vagy gyermekbiztos PVC/PCTFE/PVC-Al/papír buborékcsomagolásban, vagy 60 tabletta gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE tartályban.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/00/156/002 – átlátszatlan, fehér PCTFE/PVC-Al buborékcsomagolás (60 tabletta)

EU/1/00/156/003 – Tartály csomagolás (60 tabletta)

EU/1/00/156/004 – gyermekbiztos PVC/PCTFE/PVC-Al/papír buborékcsomagolás (60 tabletta)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. január 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. január 2.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Glaxo Operations UK Ltd, (trading as Glaxo Wellcome Operations),  
Priory Street,  
Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DJ, Nagy-Britannia

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A FORGALOMBA VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

**Az abakavir-tartalmú (ABC) készítmények (Ziagen, Kivexa és Trizivir) EU kockázatkezelési tervei az alábbi kockázat-minimalizálási tervet tartalmazzák az abakavir által okozott túlérzékenységi reakcióval (HSR) kapcsolatban, amely fontos, azonosított kockázat:**

<b>Biztonságossági probléma</b>	<b>ABC túlérzékenység (beleértve a HLA-B*5701 szűrést követően az ABC HSR kockázatával kapcsolatban csökkenő klinikai elővigyázatosságot is)</b>
<b>Rutinszerű kockázat-minimalizálási tevékenységek</b>	Az EU SPC részletes információkat és tanácsokat tartalmaz az ABC HSR-rel kapcsolatban
<b>További kockázat-minimalizálási tevékenységek</b>	<b>Célkitűzés és indoklás:</b> az ABC HSR jobb megértése és fokozott figyelemmel kísérése
	<b>Javasolt intézkedések:</b> az egészségügyi szakemberek aktualizált ABC HSR oktatási anyagokkal való ellátása olyan országokban, ahol a forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezik az ABC forgalomba hozatali engedélyével.
	<b>A javasolt kockázat-minimalizálási tevékenység sikerességének igazolására használandó kritériumok:</b> az oktatási program implementálását a forgalomba hozatali engedély jogosultja auditálás útján rendszeresen ellenőrzi.
	<b>Javasolt felülvizsgálati időszak:</b> az anyagok felülvizsgálata évenként fog történni.

Az ABC HSR Oktatási Program az ABC monokomponensű készítmény (Ziagen; USA: 1998 december, EU: 1999 július) formájában történt első hatósági engedélyezése óta áll rendelkezésre.

**Az oktatási anyag kulcselemei** magukban foglalják az ABC HSR megértésének és a ráirányuló figyelemnek a fokozását, továbbá a hatályos, jóváhagyott EU alkalmazási előírásban már szereplő információk bővítését:

### **1. Az abakavir túlérzékenységi reakció diagnózisa**

**Az ABC HSR-el kapcsolatos fő tünetek** közé tartozik a láz (~80%), a bőrkiütés (~70%), az emésztőszervi tünetek (>50%), pl. az émelygés, a hasfájás, a hányás és a hasmenés, továbbá az általános rossz közérzet, a kimerültség, a fejfájás (~50%) és az egyéb tünetek (~30%), pl. légzőszervi, nyálkahártya- és csont- és izomrendszeri tünetek.

**A fentiek alapján ajánlott, hogy a betegek azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal annak eldöntése érdekében, hogy abba kell-e hagyniuk az abakavir szedését, ha:**

- bőrtünetek állnak fenn, VAGY
- egy vagy több tünet alakul ki legalább két alábbi csoportból:
  - láz
  - légszomj, torokfájás vagy köhögés
  - émelygés, hányás vagy hasfájás
  - rendkívüli fáradtság, fájdalmak, illetve általános rosszullét

### **2. Farmakogenetikai vizsgálat**

A HLA-B\*5701 az egyetlen azonosított farmakogenetikai marker, amely következetesen köthető az ABC HSR reakció klinikai diagnózisához. Azonban egyes gyanított ABC túlérzékenységi reakcióban szenvedő betegek nem feltétlenül rendelkeznek HLA-B\*5701 alléllal.

Az abakavir kezelés megkezdése előtt a klinikusoknak szűrniük kell HLA-B\*5701-re. A HLA-B\*5701 státuszt minden esetben dokumentálni kell, és a terápia megkezdése előtt a beteget erre vonatkozóan fel kell világosítani.

Továbbra is a gyanított ABC túlérzékenység klinikai diagnózisa szolgál a döntéshozatal alapjául. Az ABC túlérzékenység kockázatának felmérése céljából történő HLA-B\*5701 szűrés ABC-t szedő betegeknél sohasem pótolhatja a megfelelő klinikai figyelmet és betegellátást. Ha nem zárható ki az ABC túlérzékenység, az ABC alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, függetlenül a HLA-B\*5701 szűrés eredményeitől. Szűrés ajánlott olyan ismeretlen HLA-B\*5701 státuszú betegek abakavir kezelésének újraindítása előtt is, akik korábban tolerálták az abakavirt.

### **3. Az ABC HSR reakció ellátása**

A HLA-B\*5701 státusztól függetlenül azoknak a betegeknek, akiknél túlérzékenységi reakciókat diagnosztizáltak, azonnal abba kell hagyniuk az abakavir szedését. Tünetek bármikor jelentkezhetnek az ABC-kezelés során, de általában a terápia első 6 hetében fordulnak elő. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, az abakavir szedésének abbahagyását illető késlekedés azonnali és életveszélyes reakciókhoz vezethet. Az abakavir abbahagyását követően, a túlérzékenységi reakció tüneteit a helyi terápiás irányelvek alapján kell kezelni. Az újbóli ABC-expozíció gyorsabban kialakul és súlyosabb reakciókat eredményezhet, amelyek halálos kimenetelűek lehetnek, ezért az újbóli expozíció ellenjavallott.

### **4. Túlérzékenységi esettanulmányok**

Az oktatási anyagok 3 modell esettanulmányt tartalmaznak a különböző klinikai scénáriók és azok ellátásának demonstrálására.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BUBORÉKCSOMAGOLÁS KARTON, 60X FILMTABLETTA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként  
300 mg abakavir (szulfát formájában)  
150 mg lamivudin  
300 mg zidovudin

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**Tépje le a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!**

**FIGYELEM!** Ha bármilyen, túlzérékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon orvosához!

**Itt tépje le** (a készenléti kártya csatlakozásánál).

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-Al  
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-Al/papír

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trizivir

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS 60X FILMTABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

ViiV Healthcare BV

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY KARTON, 60X FILMTABLETTA

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

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

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként  
300 mg abakavir (szulfát formájában)  
150 mg lamivudin  
300 mg zidovudin

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**Tépje le a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!**

**FIGYELEM!** Ha bármilyen, túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon kezelőorvosához!

**Itt tépje le** (a készenléti kártya csatlakozásánál).

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/00/156/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

trizivir

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



PC:  
SN:  
NN:

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE, 60X FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

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

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Filmtablettánként  
300 mg abakavir (szulfát formájában)  
150 mg lamivudin  
300 mg zidovudin

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA , KISZERELÉSI EGYSÉGEK**

60 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/00/156/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## TRIZIVIR TABLETTA KÉSZENLÉTI KÁRTYA (buboréksomagolás és tartályos csomagolás)

### 1. OLDAL

**FONTOS - KÉSZENLÉTI KÁRTYA**  
**TRIZIVIR (abakavir-szulfát/lamivudin/zidovudin) tablettá**  
**Ezt a kártyát mindig tartsa magánál!**

Mivel a Trizivir abakavirt tartalmaz, egyes Trizivir-t szedő betegeknél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, amely **életveszélyes lehet**, ha folytatják a Trizivir szedését.

**AZONNAL HÍVJA KEZELŐORVOSÁT**, aki eldönti, abba kell-e hagynia a Trizivir szedését, ha:

- 1) **bőrkiütés jelentkezik, VAGY**
- 2) **egy vagy több tünetet észlel a következő csoportok közül legalább KETTŐBŐL**
  - láz,
  - kapkodó légzés, torokfájás vagy köhögés,
  - hányinger vagy hányás vagy hasmenés vagy hasi fájdalom,
  - nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet vagy általános rossz közérzet.

Ha ezen reakció miatt hagyta abba a Trizivir szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra Trizivir-t vagy más abakavir tartalmú gyógyszert (**Kivexa, Ziagen vagy Triumeq**), mert **órákon belül** életveszélyes vérnyomásesés vagy halál léphet fel.

(lásd a kártya hátoldalát!)

### 2. OLDAL

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a Trizivir túlérzékenységi reakciót okozott! Írja fel orvosa adatait:

Orvos neve:.....

Telefonszáma:.....

**Ha kezelőorvosát nem tudja elérni, azonnal keressen másik megoldást (pl. forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához)!**

Ha átfogó tájékoztatást szeretne kapni a Trizivir-ről, hívja fel a ..... Tel.: .....  
(feltüntetve a helyi képviselő neve és telefonszáma).

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmtabletta

*abakavir/lamivudin/zidovudin*

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- **Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.** Lásd 4. pont.

### **FONTOS — Túlérzékenységi reakciók**

A Trizivir abakavirt tartalmaz (amely egyes gyógyszereknek, így a Kivexa-nak, Triumeq-nek és a Ziagen-nek is hatóanyaga). Néhány, abakavirt szedő betegnél **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, ami életveszélyes lehet, ha folytatják az abakavir tartalmú gyógyszerek szedését.

**Figyelmesen el kell olvasnia minden információt a 4. pontban, a „Túlérzékenységi reakciók” c. bekeretezett részben.**

A Trizivir csomagolásában egy **Készenléti Kártya** is található, ami figyelmezteti Önt és az egészségügyi dolgozókat az abakavir túlérzékenységre. **Ezt a kártyát vegye le a dobozról, és mindig tartsa magánál.**

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Trizivir és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trizivir szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Trizivir-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trizivir-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Trizivir és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**A Trizivir-t a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.**

A Trizivir három hatóanyagot tartalmaz, amelyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak: abakavirt, lamivudint és zidovudint. Ezek mind az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartoznak, amelyeket *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* neveznek.

A Trizivir segíti megfékezni a betegsége. A Trizivir nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést; csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusszámot az Ön szervezetében. Ez segít szervezetének növelni a CD4 sejtszámot a vérében. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Trizivir-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni

a kezelés eredményességét.

## 2. Tudnivalók a Trizivir szedése előtt

### Ne szedje a Trizivir-t:

- ha **allergiás (túlérzékeny)** abakavirra (vagy más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz — **Kivexa, Triumeq** vagy **Ziagen**), lamivudinra vagy zidovudinra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban.**

- ha **súlyos veseproblémái** vannak
- ha **nagyon alacsony a vörösvértetszáma (vérszegénység)**, vagy **nagyon alacsony a fehérvérsejtszáma (neutropénia)**.

**Beszélje meg orvosával**, ha úgy gondolja, ezek bármelyike érvényes Önre.

### A Trizivir fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Egyes betegeknél, akik Trizivir-t szednek, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos májbetegségben szenved,
- ha valaha **májbetegségben** szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, ne hagyja abba a Trizivir szedését, amíg orvosa nem tanácsolja, mivel hepatitisze kiújulhat),
- ha nagymértékben **túlsúlyos** (főleg ha Ön nő).

**A Trizivir szedése előtt beszéljen orvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.**

A gyógyszer szedése alatt soronkívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. **További információkért lásd a 4. pontot.**

### Abakavir túlérzékenységi reakciók

Az ún. HLA-B\*5701 gént nem hordozó a betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció). **Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a betegtájékoztató 4. pontjában.**

### Szívroham kockázata

Nem zárható ki, hogy abakavir szedésével kapcsolatosan megnövekedhet a szívroham kialakulásának a kockázata.

**Mondja el orvosának**, ha Önnek szívproblémái vannak, dohányzik, vagy olyan betegségben szenved, amely fokozza a szívbetegségek kialakulásának a kockázatát, mint a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség. Ne hagyja abba a Trizivir szedését, hacsak orvosa nem tanácsolja.

### Figyeljen a fontos tünetekre

A Trizivir szedése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt szedi a Trizivir-t.

**Figyelmesen olvassa el „A Trizivir további lehetséges mellékhatásai” alatti információt a betegtájékoztató 4. pontjában.**

### Mások védelme

A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

### Egyéb gyógyszerek és a Trizivir

**Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb**

**gyógyszereiről**, beleértve a gyógynövény-készítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Trizivir szedése mellett új gyógyszert kezdett el szedni.

**A következő gyógyszerek nem szedhetők Trizivir-rel együtt:**

- sztavudin vagy emtricitabin, amelyeket a **HIV-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amelyeket a **HIV-** vagy a **hepatitisz B-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- ribavirin vagy injekcióban alkalmazott granciklovir, amelyeket **vírusfertőzések** kezelésére alkalmaznak,
- nagy adagban a **ko-trimoxazol**, ami egy antibiotikum,
- kladribin, amelyet a **hajas sejtes leukémia** kezelésére alkalmaznak.  
**Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek valamelyikével kezelik.

**Egyes gyógyszerek nagyobb valószínűséggel okoznak mellékhatást, vagy súlyosbítják a már meglévő mellékhatásokat.**

**Ilyenek az alábbiak:**

- nátrium-valproát, amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak
- interferon, amelyet **vírusfertőzések** kezelésére alkalmaznak
- pirimetamin, amelyet **malária** és más parazita-fertőzések kezelésére alkalmaznak
- dapszon, amelyet **tüdőgyulladás** megelőzésére és bőrfertőzések kezelésére alkalmaznak
- flukonazol vagy flucitozin, amelyeket **gombás fertőzések**, pl. **kandida** kezelésére alkalmaznak
- pentamidin vagy atovakon, amelyeket parazita-fertőzések, mint például a Pneumocystis jirovecii pneumónia (amelyet gyakran **PCP**-ként említenek) kezelésére alkalmaznak
- amfotericin vagy ko-trimoxazol, amelyeket **gombás és bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak
- probenecid, amelyet **köszvény** és más hasonló állapotok kezelésére alkalmaznak, a nagyobb hatékonyság érdekében egyes antibiotikumokkal együtt adva
- **metadon**, amelyet a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak
- vinkrisztin, vinblasztin vagy doxorubicin, amelyeket **rák** kezelésére alkalmaznak  
**Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek valamelyikét szedi.

**Néhány gyógyszer kölcsönhatásba lép a Trizivir-rel.**

Ilyenek az alábbiak:

- **klaritromicin**, ami egy antibiotikum.  
Ha klaritromicint szed, az adagot két órával a Trizivir bevétele előtt vagy után vegye be
- **fenitoin**, amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak.  
**Mondja el orvosának**, ha fenitoint szed. Lehet, hogy az orvosnak ellenőrzés alatt kell tartania Önt a Trizivir szedése alatt.
- rendszeresen szedett, **szorbitot és egyéb cukoralkoholt** (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek.  
**Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének**, ha bármilyen hasonló gyógyszert szed.

**Metadon és Trizivir**

Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására.

**Terhesség**

**Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával a Trizivir terhesség alatti szedésének Önre, illetve gyermekére gyakorolt kockázatairól és előnyeiről.**

A Trizivir és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál. Ha terhessége ideje alatt Trizivir-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérérvizsgálatokat és más diagnosztikai



vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

### **Szoptatás**

**HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk**, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre. A Trizivir hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe.

Amennyiben Ön szoptat, vagy tervezi, hogy szoptasson:

**Haladéktalanul beszéljen orvosával.**

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
**A Trizivir szédülést okozhat**, és más mellékhatásai is lehetnek, amelyek csökkentik az éberséget.  
**Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet**, csak ha jól érzi magát

### **3. Hogyan kell szedni a Trizivir-t?**

**A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.**  
Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

**Tartsa a kapcsolatot orvosával, és ne hagyja abba a Trizivir szedését**, hacsak orvosa nem tanácsolja.

#### **Mennyit kell bevenni**

**Felnőtteknek a szokásos adag naponta kétszer egy tablettá.**

A tablettákat rendszeres időközönként kell szedni, két tablettá bevétele között kb. 12 órát hagyva.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A Trizivir étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

#### **Ha az előírtnál több Trizivir-t vett be**

Ha véletlenül túl sok Trizivir-t vett be, további tanácsért forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórházi ügyeletet.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Trizivir-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést az előírás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A Trizivir rendszeres szedése fontos, mert ha nem szabályos időközönként veszi be, elképzelhető, hogy nem lesz megfelelő hatása a HIV-fertőzésre, és nagyobb az esélye a túlérzékenységi reakciók kialakulásának is.

#### **Ha abbahagyta a Trizivir szedését**

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Trizivir szedését — különösen, ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

**Beszéljen orvosával, mielőtt újratekdené a gyógyszer szedését.** Orvosa ellenőrizni fogja, hogy tünetei túlérzékenységi reakcióval vannak-e kapcsolatban. Amennyiben orvosa úgy gondolja, hogy nincs kizárva az összefüggés lehetősége, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Trizivir-t vagy bármilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Kivexa, Triumeq vagy Ziagen).** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Ha orvosa az tanácsolja, hogy kezdje újra a Trizivir szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség áll rendelkezésre.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A Trizivir-kezelés gyakran okoz zsírvesztést (lipoatrófiát) a lábakon, karokon és az arcon. Ez a testzsírvesztés nem mutatkozott teljes egészében visszafordíthatónak a zidovudin szedésének abbahagyását követően. Kezelőorvosának ellenőriznie kell Önnél a lipoatrófia jeleit. Mondja el kezelőorvosának, ha Ön bármilyen zsírvesztést észlel lábain, karjain vagy az arcán. Amikor ezek a tünetek jelentkeznek, a Trizivir-kezelést abba kell hagyni, és az Ön HIV-ellenes kezelését módosítani kell.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy egy tünet a Trizivir vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellékhatása, vagy azt maga a HIV-fertőzés okozza-e. **Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.**

Az ún. HLA-B\*5701 gént nem hordozó a betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció), amelyet a beteg tájékoztató „Túlérzékenységi reakciók” fejezete ismertet. **Nagyon fontos, hogy elolvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról adott információt.**

**A Trizivir-rel kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl,** a kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.

Fontos, hogy elolvassa a tudnivalókat „A Trizivir további lehetséges mellékhatásai” c. részben, a beteg tájékoztató túloldalán.

#### **Túlérzékenységi reakciók**

A **Trizivir abakavirt** tartalmaz (amely a **Kivexa**-nak, **Triumeq**-nek és a **Ziagen**-nek is hatóanyaga). Az abakavir súlyos allergiás reakciót okozhat, amely túlérzékenységi reakcióként ismeretes. Ezeket a túlérzékenységi reakciókat gyakrabban észlelték abakavirt tartalmazó gyógyszereket szedő betegeknél.

#### **Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?**

Bárkinél, aki Trizivir-t szed, kialakulhat túlérzékenységi reakció az abakavirral szemben, amely életveszélyes lehet, ha folytatja a Trizivir szedését.

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció Önnél, ha az ún. **HLA-B\*5701** típusú gént hordozza (de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg Önben ez a géntípus). Mielőtt felírnák a Trizivir-t, meg kell vizsgálni Önt, hogy hordozza-e ezt a gént. **Ha tudomása van arról, hogy Ön hordozza ezt a gént, mondja el orvosának, mielőtt megkezdené a Trizivir szedését.**

Egy klinikai vizsgálatban minden 100, abakavirral kezelt és az ún. HLA B\*5701 gént nem hordozó beteg közül kb. 3-4-nél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakult ki.

#### **Mik a tünetek?**

A leggyakoribb tünetek:

- **láz** (magas testhőmérséklet) és **bőrkiütés**.

Egyéb gyakori tünetek:

- hányinger (émelygés), hányás, hasmenés, hasi (gyomor-) fájdalom, nagyfokú fáradtság.

További tünetek közé tartoznak:

Ízületi vagy izomfájdalmak, a nyak duzzanata, légszomj, torokfájás, köhögés, alkalmanként fejfájás, a szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás), a száj kifekélyesedése, alacsony vérnyomás, a kezek vagy lábfejek bizsergése vagy zsibbadása.

#### **Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?**

Túlérzékenységi reakciók a Trizivir szedése során bármikor jelentkezhetnek, de leginkább a kezelés első 6 hetében fordulnak elő.

#### **Azonnal forduljon kezelőorvosához:**

**1 ha bőrkiütés jelentkezik, VAGY**

**2 ha legalább 2 tünetet észlel az alábbiak közül:**

- láz
- légszomj, torokfájás vagy köhögés
- hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom
- nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános rossz közérzet

**Kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy hagyja abba a Trizivir szedését.**

#### **Ha abbahagyta a Trizivir szedését**

Amennyiben túlérzékenységi reakció miatt hagyta abba a Trizivir szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra **Trizivir-t** vagy **bármely egyéb gyógyszert, amelyik abakavirt tartalmaz (Kivexa, Triumeq vagy Ziagen)**. Ha ezt teszi, órákon belül életveszélyes vérnyomáscsökkenés léphet fel, ami halált okozhat.

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Trizivir szedését – különösen ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

**Beszéljen orvosával, mielőtt újrakezdené a gyógyszer szedését.** Orvosa ellenőrizni fogja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval vannak-e kapcsolatban. Amennyiben orvosa úgy gondolja, hogy nincs kizárva az összefüggés lehetősége, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Trizivir-t vagy bármely más, abakavir-tartalmú gyógyszert (Kivexa, Triumeq vagy Ziagen)**. Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Esetenként olyan betegeknél is jelentkeztek túlérzékenységi reakciók, akik újra kezdték szedni az abakavir-tartalmú gyógyszereket, de akiknél a kezelés leállítása előtt csak egy tünet fordult elő a Készenléti Kártyán feltüntetettek közül.

Olyan betegeknél, akik korábban túlérzékenységhez kapcsolódó tünetek jelentkezése nélkül szedtek abakavir tartalmú gyógyszereket, nagyon ritkán kialakult túlérzékenységi reakció ezen gyógyszerek újbóli alkalmazása után.

Ha orvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Trizivir szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség a rendelkezésre áll.

**Ha Ön túlérzékeny a Trizivir-re, vissza kell adnia minden fel nem használt Trizivir tablettát a biztonságos megsemmisítés céljából.** Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A Trizivir csomagolása tartalmaz egy **Készenléti Kártyát**, amely emlékezteti Önt és az egészségügyi személyzetet a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. **Válassza le ezt a Kártyát, és mindig tartsa magánál.**

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-nél** jelentkezhetnek:

- fejfájás,
- émelygés (hányinger).

### Gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- túlérzékenységi reakciók,
- hányás,
- hasmenés,
- gyomorfájdalom,
- étvágytalanság,
- szédülés,
- fáradtság, levertség,
- láz,
- általános rossz közérzet,
- alvászavarok (álmatlanság),
- izomfájdalom és izompanaszok,
- ízületi fájdalom,
- köhögés,
- irritáció az orrban, orrfolyás,
- bőrkiütés,
- hajhullás.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások

- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia* vagy *leukopénia*);
- a májenzimek szintjének emelkedése;
- a *bilirubin* (egy máj által termelt anyag) felhalmozódása a vérben, ami a bőr sárgás elszíneződését okozhatja.

### Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- légszomj,
- szélszorulás (*flatulencia*),
- viszketés,
- izomgyengeség.

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatás:

- a vérárvadásban szerepet játszó vérlemezkék számának csökkenése (*trombocitopénia*) vagy valamennyi vérsajtfeleség számának csökkenése (*páncitopénia*).

### Ritka mellékhatások

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- májbetegségek, úgymint sárgaság, májnagyobbodás vagy zsírmáj, májgyulladás (*hepatitisz*);
- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben; lásd a „A Trizivir további lehetséges mellékhatásai” c. következő részt);
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*);
- mellkasi fájdalom: szívizombetegség (*kardiomiopátia*);
- görcsök (görcsrohamok);
- levertség vagy szorongásérzés, a koncentrálóképeség romlása, álmoság;
- emésztési zavar, ízézési zavarok;
- a köröm és a bőr elszíneződése, elszíneződések a szájban;
- influenzaszerű tünetek - hidegrázás és izzadás;
- bizsergő érzés (mintha tűvel szurkálnák a bőrét);
- gyengeségérzet a végtagokban;
- az izomszövet lebomlása;
- zsibbadás;
- gyakori vizeletürítés;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál.

Vérvizsgálattal kimutatható ritka mellékhatások:

- az amiláz nevű enzim szintjének emelkedése;
- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (*vörösvértest aplázia*).

### **Nagyon ritka mellékhatások**

Ezek **10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- bőrkiütés, amely hólyagokból állhat, és parányi céltáblákra emlékeztet (központi sötét folt, világosabb területtel övezve, a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*);
- nagy kiterjedésű hólyagos kiütések és hámló bőrterületek, elsősorban a száj, az orr, a szemek és a nemiszervek körül (*Stevens–Johnson szindróma*), és egy súlyosabb forma, amikor a testfelület több mint 30%-a lehámlik (*toxikus epidermális nekrolízis*).

**Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.**

Vérvizsgálattal kimutatható nagyon ritka mellékhatás:

- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket illetve fehér vérszöveteket termeljen (*aplasztikus anémia*).

### **Ha mellékhatások jelentkeznek**

**Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének**, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

### **A Trizivir további lehetséges mellékhatásai**

A Trizivir más betegségek kialakulását is előidézheti a HIV-kezelés során.

### **Fertőzésekre és gyulladásokra utaló tünetek**

#### **Korábbi fertőzések fellángolhatnak**

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunistá fertőzések*). Amikor ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben. A tünetek közé általában a **láz**, valamint az alábbiak némelyike tartozik:

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

Ritkán, ahogyan az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját egészséges szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár több hónappal a HIV fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei az alábbiak lehetnek:

- szívdobogásérzés (gyors vagy szabálytalan szívverés) vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábakban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, miközben a Trizivir-t szedi:

**Azonnal mondja el orvosának.** A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte orvosa tanácsát.

### **A tejsavas acidózis ritka, de súlyos mellékhatás**

A Trizivir-t szedő egyes betegeknél egy tejsavas acidózisnak nevezett állapot alakulhat ki, májmegnagyobbodással együtt.

A tejsavas acidózist a szervezetben felhalmozódó tejsav okozza. Ritkán jelentkezik – amennyiben

előfordul, rendszerint néhány hónapos kezelést követően alakul ki. Életveszélyes is lehet, mivel hatására károsodhat a belső szervek működése.

A tejsavas acidózis nagyobb valószínűséggel fejlődik ki májbetegségben szenvedőkben vagy elhízott (jelentős túlsúllyal rendelkező) emberekben, különösen nőkben.

#### **A tejsavas acidózis tünetei közé tartoznak:**

- hányinger, hányás,
- hasi fájdalom,
- általános rossz közérzet,
- étvágytalanság, testtömegcsökkenés,
- mély, szapora légzés, nehézlégzés,
- zsibbadás vagy gyengeség a végtagokban,

A kezelés során orvosa ellenőrizni fogja, hogy jelentkeznek-e Önnél a tejsavas acidózis jelei. Ha a fenti tünetek valamelyikét vagy más olyan tünetet észlel, amely aggasztja Önt:

**Minél előbb keresse fel orvosát.**

#### **Csontrendszeri problémái lehetnek**

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy oszteonekrózis nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

#### **Az oszteonekrózis tünetei:**

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

**Mondja el orvosának.**

#### **Egyéb, vérvizsgálatokkal kimutatható hatások**

Trizivir-kezelés következtében ugyancsak előfordulhat:

- a vér tejsavszintjének emelkedése, ami ritka esetben tejsavas acidózist okozhat.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Trizivir-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási szemétkébe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Trizivir?**

A Trizivir filmtabletta hatóanyagai: 300 mg abakavir (szulfát formájában), 150 mg lamivudin és 300 mg zidovudin.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát a tablettákban. Bevonat: hipromellóz, titán-dioxid, makrogol, indigókármin-alumínium-lakk, sárga vas-oxid.

### **Milyen a Trizivir külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Trizivir filmtabletták egyik oldalán „GX LL1” bevésés van. A tabletták kékeszöld színűek, kapszula alakúak, és 60 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, vagy 60 tablettát tartalmazó, gyermekbiztonsági záras kupakkal ellátott tartályban kaphatók.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

### **Gyártó**

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware,  
Hertfordshire, SG 12 0DJ, Nagy-Britannia

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viihealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viihealthcare.com)

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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



**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 7312687

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

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ.hónap}**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.