

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIZIVIR 300 mg/150 mg /300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di abacavir (come solfato), 150 mg di lamivudina e 300 mg di zidovudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse rivestite con film a forma di capsula, sono di colore blu - verde, con impresso "GX LL1" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trizivir è indicato per il trattamento di soggetti adulti con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Questa combinazione fissa sostituisce i tre componenti (abacavir, lamivudina e zidovudina) usati separatamente alle medesime dosi. Si raccomanda che il trattamento venga iniziato con abacavir, lamivudina e zidovudina separatamente per le prime 6-8 settimane (vedere paragrafo 4.4). La scelta di questa combinazione fissa dovrebbe essere basata non solo sul criterio di potenziale aderenza ma prevalentemente sull'efficacia attesa e sui rischi correlati ai tre analoghi nucleosidi.

La dimostrazione del beneficio di Trizivir si basa soprattutto sui risultati degli studi effettuati nel trattamento di pazienti mai trattati o moderatamente trattati con antiretrovirali, con malattia non avanzata. Nei pazienti con alta carica virale (>100.000 copie/ml) la scelta della terapia necessita di attenta considerazione (vedere paragrafo 5.1).

Nel complesso, la soppressione virologica con questo regime di tre nucleosidi potrebbe essere inferiore a quella ottenuta con altre terapie multiple tra cui in particolare inibitori della proteasi potenziati o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, quindi l'impiego di Trizivir deve essere considerato solo in circostanze particolari (ad esempio co-infezione con tubercolosi).

Prima di iniziare il trattamento con abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza (vedere paragrafo 4.4). Abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

La dose raccomandata di Trizivir negli adulti (18 anni e oltre) è di una compressa due volte al giorno.

Trizivir può essere assunto con o senza cibo.

Nei casi in cui si renda necessaria la sospensione della terapia con uno dei principi attivi di Trizivir o una

riduzione della dose, sono disponibili preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Mentre non è necessario alcun aggiustamento della dose di abacavir in pazienti con disfunzione renale, i livelli di lamivudina e zidovudina sono aumentati nei pazienti con compromissione renale a causa della ridotta clearance. Pertanto, poiché possono essere necessari aggiustamenti della dose, si raccomanda di utilizzare preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance creatinina ≤ 50 ml/min). Il medico è invitato a fare riferimento ai singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali. Trizivir non deve essere somministrato a pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione epatica

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa non ci sono dati clinici disponibili, pertanto, l'uso di Trizivir non è raccomandato a meno che non sia ritenuto necessario. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6) è richiesto uno stretto controllo, incluso il monitoraggio dei livelli plasmatici di abacavir, se fattibile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Tuttavia è consigliata speciale attenzione in questa classe di età a causa delle modifiche associate all'età stessa come la diminuita funzionalità renale e le alterazioni dei parametri ematologici.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Trizivir non sono state stabilite negli adolescenti e nei bambini. Nessun dato è disponibile.

Aggiustamenti della dose nei pazienti con reazioni avverse ematologiche

Possono rendersi necessari aggiustamenti nella posologia di zidovudina se i livelli di emoglobina scendono al di sotto di 9 g/dl o 5,59 mmol/l o la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1,0 \times 10^9/l$ (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Poiché non è possibile l'aggiustamento della posologia di Trizivir devono essere usate preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina. Il medico è invitato a fare riferimento ai singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Pazienti con malattia renale all'ultimo stadio.

A causa del principio attivo zidovudina, Trizivir è controindicato nei pazienti con marcata neutropenia ($< 0,75 \times 10^9/l$) oppure con livelli molto bassi di emoglobina ($< 7,5$ g/dl o 4,65 mmol/l) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le avvertenze speciali e le precauzioni relative ad abacavir, lamivudina e zidovudina sono incluse in questo paragrafo. Non ci sono ulteriori avvertenze e precauzioni relative all'associazione Trizivir.

Reazioni di ipersensibilità (vedere anche paragrafo 4.8)

Abacavir è associato ad un rischio di reazioni di ipersensibilità (HSR) (vedere paragrafo 4.8) caratterizzate da febbre e/o rash con altri sintomi che indicano un coinvolgimento multi-organico. Le HSR sono state osservate con abacavir, alcune delle quali erano pericolose per la vita e in rari casi ad esito fatale, quando non gestite in maniera appropriata.

Il rischio che si verifichi una HSR ad abacavir è elevato nei pazienti con test positivo per la presenza dell'allele HLA-B*5701. Tuttavia, HSR ad abacavir sono state riportate con una frequenza minore nei pazienti che non possiedono questo allele.

Pertanto, deve sempre essere rispettato quanto segue:

- la presenza o meno dell'allele HLA-B*5701 deve essere sempre confermata prima di iniziare la terapia.
 - Trizivir non deve mai essere iniziato nei pazienti con positività per la presenza dell'allele HLA-B*5701, nemmeno nei pazienti con negatività per l'allele HLA-B*5701 che hanno avuto una sospetta HSR ad abacavir in un precedente regime terapeutico contenente abacavir (ad esempio Kivexa, Ziagen, Triumeq).
 - se si sospetta una HSR, **Trizivir deve essere interrotto immediatamente**, anche in assenza di allele HLA-B*5701. Un ritardo nella sospensione del trattamento con Trizivir dopo l'insorgenza di ipersensibilità provoca una reazione pericolosa per la vita.
 - dopo l'interruzione del trattamento con Trizivir per motivi di sospetta HSR, **Trizivir o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir** (ad esempio Kivexa, Ziagen, Triumeq) **non devono mai più essere ripresi**.
 - la riassunzione di medicinali contenenti abacavir dopo una sospetta HSR ad abacavir può provocare un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. La ricomparsa dei sintomi è generalmente più grave della presentazione iniziale e può includere ipotensione pericolosa per la vita e morte.
 - per evitare la riassunzione di abacavir, i pazienti che vanno incontro ad una sospetta HSR devono essere istruiti di eliminare le compresse rimanenti di Trizivir.
- *Descrizione clinica di HSR ad abacavir*

L'HSR ad abacavir è stata ben caratterizzata nel corso degli studi clinici e durante l'esposizione post marketing. I sintomi generalmente insorgevano entro le prime sei settimane (tempo mediano di insorgenza 11 giorni) dall'inizio del trattamento con abacavir, **anche se tali reazioni possono insorgere in qualsiasi momento durante il corso della terapia**.

Quasi tutte le HSR ad abacavir avranno febbre e/o rash. Altri segni e sintomi che sono stati osservati come parte della HSR ad abacavir sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8 (Descrizione delle reazioni avverse selezionate), inclusi sintomi respiratori e gastrointestinali. E' importante sottolineare che tali sintomi **possono condurre ad una diagnosi errata di HSR come patologia respiratoria (polmonite, bronchite, faringite), o gastroenterite**.

I sintomi correlati all'HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono essere pericolosi per la vita. Questi sintomi generalmente si risolvono dopo la sospensione di abacavir.

Raramente pazienti che hanno interrotto abacavir per ragioni diverse dai sintomi dell'HSR sono andati incontro a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8 Descrizione delle reazioni avverse selezionate). La riassunzione di abacavir in tali pazienti deve essere fatta in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

Acidosi lattica

Con l'uso di zidovudina è stata riportata acidosi lattica di solito associata ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) che includono sintomi non gravi a carico dell'apparato digerente (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita di appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione accelerata e/o profonda) o sintomi neurologici (compresa debolezza motoria).

L'acidosi lattica presenta un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale.

L'acidosi lattica è stata in genere osservata sia dopo i primi mesi di trattamento sia dopo molti mesi.

Il trattamento con zidovudina deve essere interrotto in caso di comparsa di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolica/lattica, epatomegalia progressiva o rapido incremento dei livelli di aminotransferasi.

Si deve prestare cautela nel somministrare zidovudina a pazienti (in particolare donne obese) con epatomegalia, epatite o altri noti fattori di rischio di malattia epatica e steatosi epatica (compresi alcuni medicinali e alcool). I pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattati con alfa interferone e ribavirina possono essere ad alto rischio.

I pazienti con aumentato rischio devono essere attentamente seguiti.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Lipoatrofia

Il trattamento con zidovudina è stato associato con la perdita del grasso sottocutaneo che è stato collegato alla tossicità mitocondriale. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa. Questa perdita di grasso che risulta più evidente nel viso, negli arti e nei glutei, può non essere reversibile quando si passa ad un regime terapeutico privo di zidovudina. I pazienti devono essere regolarmente valutati per i segni di lipoatrofia durante la terapia con zidovudina e con medicinali contenenti zidovudina (Combivir e Trizivir). Qualora vi sia il sospetto di sviluppo di lipoatrofia, si deve passare ad un regime terapeutico alternativo.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono essere in parte correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Reazioni avverse ematologiche

Ci si può attendere che nei pazienti in trattamento con zidovudina si verifichino anemia, neutropenia e leucopenia (di solito secondaria alla neutropenia). Queste reazioni avvengono con maggior frequenza alle dosi più alte di zidovudina (1200 - 1500 mg/die) e in pazienti con una scarsa riserva di tessuto midollare prima del trattamento, in particolar modo in quelli con una malattia da HIV in fase avanzata. Pertanto i parametri ematologici devono essere attentamente tenuti sotto controllo (vedere paragrafo 4.3) nei pazienti che ricevono Trizivir. Questi effetti ematologici di solito non vengono osservati prima di 4-6 settimane di trattamento. Nei pazienti con malattia da HIV sintomatica in fase avanzata, si raccomanda generalmente di effettuare i controlli ematologici almeno ogni due settimane per i primi tre mesi di terapia ed almeno ogni mese in seguito.

Nei pazienti con malattia da HIV in fase precoce le reazioni avverse ematologiche sono infrequenti. A seconda delle condizioni generali del paziente, i test ematologici possono essere effettuati con minor frequenza, per esempio ogni uno-tre mesi. Inoltre, può essere richiesto un aggiustamento della dose di zidovudina se si verificano anemia grave e mielosoppressione durante il trattamento con Trizivir, o nei pazienti con preesistente compromissione midollare, ad es. emoglobina <9 g/dl (5,59 mmol/l) o conta dei neutrofili <1,0 x 10⁹ /l (vedere paragrafo 4.2). Poichè non è possibile un aggiustamento della dose di Trizivir, devono essere impiegate preparazioni separate di zidovudina, abacavir e lamivudina. Il medico è invitato a far riferimento, per la prescrizione di questi farmaci, alle informazioni relative ai singoli medicinali.

Pancreatite

Raramente si sono verificati casi di pancreatite nei pazienti trattati con abacavir, lamivudina e zidovudina. Tuttavia, non è chiaro se questi casi siano stati provocati dal trattamento con altri medicinali o dalla malattia da HIV in corso. Il trattamento con Trizivir deve essere interrotto immediatamente se si verificano segni clinici, sintomi, o anomalie di laboratorio indicativi di pancreatite.

Malattia epatica

Se lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Zeffix sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

La sicurezza e l'efficacia di Trizivir non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici concomitanti. Trizivir non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di combinazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C si faccia riferimento alle relative informazioni di tali medicinali.

Se Trizivir viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei *marker* di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Zeffix).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzino un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

Pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B o C

L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Bambini e adolescenti

Poiché i dati disponibili non sono sufficienti, non è raccomandato l'uso di Trizivir nei bambini e negli adolescenti. In questa popolazione di pazienti le reazioni di ipersensibilità sono particolarmente difficili da identificare.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa all'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvertiti che Trizivir o altre terapie antiretrovirali non guariscono l'infezione da HIV e pertanto essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

Infarto del miocardio

Studi osservazionali hanno mostrato un'associazione tra l'infarto del miocardio e l'impiego di abacavir. Tali studi sono stati per la maggior parte condotti in pazienti già trattati con antiretrovirali. I dati provenienti dagli studi clinici hanno mostrato un numero limitato di infarto del miocardio e non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Complessivamente i dati disponibili da studi osservazionali di coorte e da studi clinici randomizzati mostrano alcune contraddizioni cosicché non si può né confermare né smentire una relazione causale tra il trattamento con abacavir e il rischio di infarto miocardico. Fino ad oggi, non è noto alcun meccanismo biologico per spiegare un potenziale aumento del rischio. Quando si prescrive Trizivir, si devono intraprendere azioni per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

Trasmissione

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Interazioni farmacologiche

Al momento non sono disponibili dati sufficienti sull'efficacia e la tollerabilità di Trizivir somministrato in associazione con NNRTI o PI (vedere paragrafo 5.1).

Trizivir non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina.

L'uso concomitante di stavudina con zidovudina deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trizivir contiene abacavir, lamivudina e zidovudina, pertanto qualsiasi interazione identificata con questi singoli componenti riguarda Trizivir. Gli studi clinici hanno mostrato che non vi sono interazioni clinicamente significative tra abacavir, lamivudina e zidovudina.

Abacavir è metabolizzato dagli enzimi UDP-glucuroniltransferasi (UGT) e dall'alcool deidrogenasi; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT o di composti eliminati attraverso l'alcol deidrogenasi potrebbe alterare l'esposizione ad abacavir. Zidovudina è per la maggior parte metabolizzata dagli enzimi UGT; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT potrebbe alterare l'esposizione a zidovudina. Lamivudina è eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso i trasportatori dei cationi organici (*organic cation transporter*- OCT); la somministrazione concomitante di lamivudina con inibitori OCT può aumentare l'esposizione a lamivudina.

Abacavir, lamivudina e zidovudina non sono metabolizzati in maniera significativa dagli enzimi del citocromo P₄₅₀ (come il CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e non inibiscono o inducono nemmeno tale sistema enzimatico. Pertanto, vi è un ridotto potenziale di interazioni con gli inibitori della proteasi antiretrovirale, con i non nucleosidi e altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi P₄₅₀.

Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti. L'elenco di seguito riportato non deve essere considerato esaustivo ma è rappresentativo delle classi studiate.

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Didanosina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Didanosina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Abacavir	Interazione non studiata.	Associazione non raccomandata.
Stavudina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Zidovudina	In vitro l'antagonismo dell'attività anti-HIV tra stavudina e zidovudina potrebbe risultare in una diminuzione dell'efficacia di entrambi i medicinali.	
MEDICINALI ANTINFETTIVI		
Atovaquone/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché i dati disponibili sono limitati il significato clinico non è conosciuto.
Atovaquone/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Atovaquone/Zidovudina (750 mg due volte al giorno con il cibo /200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquone AUC ↔	
Claritromicina/Abacavir	Interazione non studiata.	Somministrazione separata di Trizivir e claritromicina di almeno 2 ore.
Claritromicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Claritromicina/Zidovudina (500 mg due volte al giorno/100 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Trizivir, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (Vedere paragrafo 4.2). Qualora venga richiesta la somministrazione concomitante con co- trimossazolo, si raccomanda che i pazienti siano monitorati clinicamente. Alte dosi di trimetoprim/sulfametossazolo per il trattamento della polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e della toxoplasmosi non sono state studiate e devono essere evitate.
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔ (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Zidovudina	Interazione non studiata.	
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Fluconazolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Fluconazolo/Zidovudina (400 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑74% (inibizione dell'UGT)	

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina/Abacavir	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione dell'UGT.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↓48% (induzione dell'UGT)	
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbital/Abacavir	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione dell'UGT.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Fenobarbital/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Fenobarbital/Zidovudina	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di zidovudina mediante induzione dell'UGT.	
Fenitoina/Abacavir	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione dell'UGT.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose. Monitoraggio delle concentrazioni di fenitoina.
Fenitoina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Fenitoina /Zidovudina	Fenitoina AUC ↑↓	
Acido valproico/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Acido valproico /Lamivudina	Interazione non studiata.	
Acido valproico /Zidovudina (250 mg o 500 mg tre volte al giorno/100 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑80% (inibizione dell'UGT)	

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H2 DELL'ISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Interazioni clinicamente significative sono improbabili. Ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Cimetidina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Interazioni clinicamente significative sono improbabili. Cimetidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
CITOTOSSICI		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
OPPIOIDI		
Metadone/Abacavir (da 40 a 90 mg una volta al giorno per 14 giorni/600 mg singola dose, poi 600 mg due volte al giorno per 14 giorni)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadone: CL/F ↑22%	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno/200 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↑43% Metadone AUC ↔	Aggiustamenti del dosaggio di metadone sono improbabili nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una ri-titolazione di metadone.

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
RETINOIDI		
Composti retinoidi (ad esempio isotretinoina)/Abacavir	Interazione non studiata. Possibile interazione considerata la stessa via di eliminazione attraverso l'alcol deidrogenasi.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Composti retinoidi (ad esempio isotretinoina)/Lamivudina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Interazione non studiata.	
Composti retinoidi (ad esempio isotretinoina)/Zidovudina	Interazione non studiata.	
URICOSURICI		
Probenecid/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Probenecid/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Probenecid/Zidovudina (500 mg quattro volte al giorno/2 mg/kg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑106% (inibizione dell'UGT)	
VARIE		
Etanolo/Abacavir (0,7 g/kg singola dose/600 mg singola dose)	Abacavir: AUC ↑41% Etanolo: AUC ↔ (Inibizione dell'alcol deidrogenasi)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etanolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Etanolo/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Singola dose di lamivudina 300 mg soluzione orale Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Quando possibile, evitare la co- somministrazione cronica di Trizivir con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli- alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co- somministrazione cronica non possa essere evitata.

Abbreviazioni: ↑ = aumento; ↓=diminuzione; ↔= nessun cambiamento significativo; AUC=area sotto la curva della concentrazione in funzione del tempo; C_{max}= concentrazione massima osservata; CL/F= clearance orale apparente.

Un peggioramento dell'anemia dovuta a ribavirina è stato riportato quando zidovudina è inclusa nel regime di trattamento dell'HIV, sebbene l'esatto meccanismo non sia ancora stato stabilito. L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Si deve prendere in considerazione la sostituzione di zidovudina nel regime di combinazione ART se

tale regime è già stato intrapreso. Ciò potrebbe essere particolarmente importante nei pazienti con nota storia di anemia indotta da zidovudina.

La terapia concomitante, specialmente la terapia acuta, con medicinali potenzialmente nefrotossici o mielosoppressivi (ad esempio pentamidina sistemica, dapstone, pirimetamina, co-trimossazolo, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferone, vincristina, vinblastina e doxorubicina) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse a zidovudina (vedere paragrafo 4.8). Ove la terapia concomitante con Trizivir ed uno qualsiasi di questi medicinali si renda necessaria, ulteriore cautela dovrà essere posta nel monitoraggio della funzionalità renale e dei parametri ematologici e, se richiesto, la dose di uno o più farmaci deve essere ridotta.

Dati limitati provenienti da studi clinici non indicano un aumento significativo del rischio di reazioni avverse di zidovudina con co-trimossazolo (vedere informazioni sulle interazioni sopra riportate relative a lamivudina e a co-trimossazolo), pentamidina per aerosol, pirimetamina e aciclovir alle dosi usate in profilassi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza. Nel caso specifico, l'impiego di zidovudina nelle donne in gravidanza con successivo trattamento dei bambini appena nati ha mostrato di ridurre il tasso di trasmissione materno-fetale dell'HIV. Non ci sono dati sull'uso di Trizivir in gravidanza. Una quantità moderata di dati su donne in gravidanza trattate con i singoli principi attivi abacavir, lamivudina e zidovudina in associazione indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni (più di 300 esiti di esposizione dal primo trimestre di gravidanza). Una grande quantità di dati su donne in gravidanza trattate con lamivudina o zidovudina indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni (più di 3000 esiti di esposizioni dal primo trimestre di gravidanza di cui oltre 2000 esiti riguardavano esposizioni sia a lamivudina sia a zidovudina). Una quantità moderata di dati (più di 600 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni con l'uso di abacavir. Il rischio di malformazioni è improbabile nell'uomo sulla base della menzionata moderata quantità di dati.

I principi attivi di Trizivir possono inibire la replicazione del DNA cellulare, zidovudina ha dimostrato di essere cancerogena per via transplacentare in uno studio nell'animale e abacavir ha mostrato di essere cancerogeno in modelli di studio negli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è conosciuta.

Per le pazienti con infezione concomitante da epatite che vengono trattate con medicinali contenenti lamivudina come Trizivir e che successivamente iniziano una gravidanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di una recidiva dell'epatite legata alla sospensione di lamivudina.

Disfunzione mitocondriale

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato di causare un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Abacavir e i suoi metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto che allattano. Abacavir è anche escreti nel latte materno umano.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4%

delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di abacavir e lamivudina quando somministrati a bambini di età inferiore a tre mesi.

Dopo somministrazione di una singola dose di 200 mg di zidovudina a donne con infezione da HIV, la concentrazione media di zidovudina era simile nel latte materno e nel siero.

Si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino con latte materno i loro bambini in nessun caso al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Studi negli animali hanno dimostrato che né abacavir, né lamivudina né zidovudina hanno effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Zidovudina ha mostrato di non interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo degli eventi avversi di Trizivir devono essere tenuti in considerazione se si considera la capacità del paziente di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state riportate reazioni avverse durante la terapia per la malattia da HIV con abacavir, lamivudina e zidovudina, da sole o in associazione. Poiché Trizivir contiene abacavir, lamivudina e zidovudina, si possono attendere reazioni avverse associate a questi composti.

Riassunto tabulare delle reazioni avverse riportate con i singoli principi attivi

Le reazioni avverse riportate con abacavir, lamivudina e zidovudina sono elencate nella Tabella 1. Esse sono riportate per organo, apparato/sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($>1/10$), comune ($>1/100$ a $<1/10$), non comune ($>1/1000$ a $<1/100$), raro ($>1/10.000$ a $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$). Si deve porre particolare attenzione per escludere la possibilità di una reazione di ipersensibilità ogni qualvolta si manifesti ciascuno di questi sintomi.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Trizivir

Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
IMPORTANTE: per le informazioni sull'ipersensibilità ad abacavir, vedere le informazioni di seguito in Descrizione delle reazioni avverse selezionate		
Ipersensibilità ad abacavir		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
	<i>Non comune:</i> neutropenia, anemia (entrambe talvolta gravi), trombocitopenia <i>Molto Raro:</i> aplasia eritrocitaria pura	<i>Comune:</i> anemia, neutropenia e leucopenia <i>Non comune:</i> trombocitopenia e pancitopenia con ipoplasia midollare <i>Raro:</i> aplasia eritrocitaria pura <i>Molto raro:</i> anemia aplastica
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
<i>Comune:</i> ipersensibilità		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		
<i>Comune:</i> anoressia <i>Molto raro:</i> acidosi lattica	<i>Molto raro:</i> acidosi lattica	<i>Raro:</i> anoressia, acidosi lattica in assenza di ipossiemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
		<i>Raro:</i> ansia, depressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
<i>Comune:</i> cefalea	<i>Comune:</i> cefalea, insonnia <i>Molto raro:</i> neuropatia periferica (parestesie)	<i>Molto comune:</i> cefalea <i>Comune:</i> vertigini <i>Raro:</i> insonnia, parestesie, sonnolenza, perdita di concentrazione mentale, convulsioni
<i>Patologie cardiache</i>		
		<i>Raro:</i> cardiomiopatia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
	<i>Comune:</i> tosse, sintomatologia nasale	<i>Non comune:</i> dispnea <i>Raro:</i> tosse

Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
Patologie gastrointestinali		
<i>Comune:</i> nausea, vomito, diarrea <i>Raro:</i> pancreatite	<i>Comune:</i> nausea, vomito, dolore addominale, diarrea <i>Raro:</i> aumenti dell'amilasi sierica, pancreatite	<i>Molto comune:</i> nausea <i>Comune:</i> vomito, dolore addominale e diarrea <i>Non comune:</i> flatulenza <i>Raro:</i> pigmentazione della mucosa orale, disgeusia, dispepsia, pancreatite
Patologie epatobiliari		
	<i>Non comune:</i> transitori aumenti degli enzimi epatici (AST, ALT) <i>Raro:</i> epatite	<i>Comune:</i> innalzamenti dei livelli ematici degli enzimi epatici e della bilirubina <i>Raro:</i> disturbi epatici come grave epatomegalia con steatosi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
<i>Comune:</i> rash (senza sintomi sistemici) <i>Molto raro:</i> eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.	<i>Comune:</i> rash, alopecia	<i>Non comune:</i> rash e prurito <i>Raro:</i> pigmentazione delle unghie e della pelle, orticaria e sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	<i>Comune:</i> artralgia, disturbi muscolari <i>Raro:</i> rabdomiolisi	<i>Comune:</i> mialgia <i>Non comune:</i> miopatia
Patologie renali e urinarie		
		<i>Raro:</i> pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
		<i>Raro:</i> ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
<i>Comune:</i> febbre, stato di torpore, affaticamento	<i>Comune:</i> affaticamento, malessere, febbre	<i>Comune:</i> malessere <i>Non comune:</i> febbre, algie diffuse e astenia <i>Raro:</i> brividi, dolore toracico e sindrome simil-influenzale

Molte delle reazioni avverse riportate nella tabella di seguito si verificano comunemente (nausea, vomito, diarrea, febbre, stato di torpore, rash) nei pazienti con ipersensibilità ad abacavir. Pertanto, i pazienti con uno qualsiasi di questi sintomi devono essere attentamente controllati per la presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente sono stati riportati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica senza poter escludere un'ipersensibilità ad abacavir. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità ad abacavir

I segni e i sintomi di questa HSR sono elencati di seguito. Questi sono stati identificati sia dagli studi clinici sia dalla farmacovigilanza post-marketing. Quelli riportati in almeno il 10% dei pazienti con una reazione di ipersensibilità sono evidenziati in grassetto.

Quasi tutti i pazienti che sviluppano reazioni di ipersensibilità avranno febbre e/o rash (generalmente maculopapulare o orticarioide) come parte della sindrome, tuttavia reazioni si sono manifestate senza rash o febbre. Altri sintomi principali includono sintomi gastrointestinali, respiratori o sistemici come stato di torpore e malessere.

<i>Cute</i>	Rash (generalmente maculopapulare o orticarioide)
<i>Tratto gastrointestinale</i>	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale , ulcerazioni della bocca
<i>Tratto respiratorio</i>	Dispnea, tosse , mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria
<i>Varie</i>	Febbre, stato di torpore, malessere , edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi
<i>Neurologia/psichiatria</i>	Cefalea , parestesia
<i>Ematologia</i>	Linfopenia
<i>Fegato/pancreas</i>	Alterazione dei test di funzionalità epatica , epatite, insufficienza epatica
<i>Apparato muscoloscheletrico</i>	Mialgia , raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi elevata
<i>Urologia</i>	Creatinina elevata, insufficienza renale

I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono essere pericolosi per la vita e in rari casi sono stati ad esito fatale.

La riassunzione di abacavir dopo una HSR ad abacavir provoca un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. Tale ripresentazione dell'HSR è generalmente più grave della forma verificatasi all'inizio e può comprendere sia ipotensione pericolosa per la vita e morte. Reazioni simili si sono verificate raramente dopo la riassunzione di abacavir nei pazienti che avevano manifestato solo uno dei sintomi principali dell'ipersensibilità (vedere sopra) prima di interrompere abacavir; in rarissimi casi, sono state anche riferite reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano ripreso la terapia e che non avevano manifestato in precedenza sintomi di HSR (ossia, pazienti precedentemente considerati essere tolleranti ad abacavir).

Reazioni avverse ematologiche con zidovudina

Anemia, neutropenia e leucopenia insorgono più frequentemente a dosi maggiori (1200 - 1500 mg/die) e in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata (specialmente in caso di ridotta riserva midollare antecedente al trattamento) e particolarmente in pazienti con numero di cellule CD4 inferiore a 100/mm³. Può rendersi necessaria la riduzione della dose o la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.4). L'anemia può richiedere trasfusioni.

L'incidenza di neutropenia è altresì aumentata nei pazienti che presentano basse conte dei neutrofili, bassi livelli di emoglobina e vitamina B₁₂ al momento dell'inizio della terapia con zidovudina.

Acidosi lattica

Con l'uso di zidovudina sono stati riferiti casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica (vedere paragrafo 4.4).

Lipoatrofia

Il trattamento con zidovudina è stato associato alla perdita del grasso sottocutaneo che risulta più evidente nel viso, negli arti e nei glutei. I pazienti in trattamento con Trizivir devono essere frequentemente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Trizivir non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa all'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza di sovradosaggio con Trizivir. Non sono stati identificati sintomi e segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con zidovudina e lamivudina, se si escludono quelli indicati come reazioni avverse. Non sono stati osservati decessi e tutti i pazienti si sono ristabiliti. Negli studi clinici sono state somministrate dosi singole fino a 1200 mg e dosi giornaliere di abacavir fino a 1800 mg. Non è stata riportata alcuna reazione avversa inattesa. Gli effetti di dosi più elevate non sono noti.

Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere controllato per la comparsa di segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve essere sottoposto a trattamento standard di sostegno, come necessario. Poiché lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. L'emodialisi e la dialisi peritoneale sembrano avere effetti limitati sull'eliminazione di zidovudina, ma aumentano l'eliminazione del metabolita glucuronide. Non è noto se abacavir può essere eliminato dalla dialisi peritoneale o dalla emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico

Antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR04.

Meccanismo d'azione

Abacavir, lamivudina e zidovudina sono tutti NRTI e inibitori potenti e selettivi del virus HIV-1 e HIV-2. Tutti e tre i medicinali sono metabolizzati in sequenza da chinasi intracellulari a 5-trifosfato (TP). Lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma trifosfata attiva di abacavir) e zidovudina-TP sono substrati e inibitori competitivi della trascrittasi inversa dell'HIV (TI). Tuttavia, la loro principale azione antivirale consiste nell'incorporazione della forma monofosfato nella catena di DNA virale, con successiva interruzione della catena stessa. Abacavir, lamivudina e zidovudina trifosfato mostrano un'affinità significativamente minore per la DNA polimerasi delle cellule ospiti.

Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina e nevirapina). Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con zidovudina e altri antiretrovirali (agenti testati: didanosina e interferone alfa). L'attività antivirale di abacavir nelle colture cellulari non era antagonizzata quando veniva combinato con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, stavudina o tenofovir, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nevirapina o l'inibitore della proteasi (PI) amprenavir.

Resistenza *in vitro*

La resistenza dell'HIV-1 a lamivudina riguarda lo sviluppo di una mutazione M184I o, più comunemente, una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione M184V) vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (TI).

Sono stati selezionati *in vitro* isolati di HIV-1 resistenti ad abacavir: essi sono associati a specifici cambiamenti genotipici nelle regioni del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V e Y115F). La resistenza virale ad abacavir si sviluppa in modo relativamente lento *in vitro*, poiché richiede mutazioni multiple per un aumento clinicamente rilevante nella EC₅₀ sul virus selvaggio.

Resistenza *in vivo* (pazienti *naïve* alla terapia)

Varianti della mutazione M184V o M184I, compaiono nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. La maggior parte dei pazienti che andavano incontro a fallimento virologico con un regime contenente abacavir in uno studio clinico pivotal con Combivir (combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina) non ha mostrato alcun cambiamento correlato agli NRTI dalla situazione basale (15%) né la sola selezione di mutazioni M184V o M184I (78%). La frequenza di selezione complessiva per le mutazioni M184V o M184I è risultata alta (85%) e non è stata osservata selezione di mutazioni L74V, K65R e Y115F (vedere Tabella). Sono anche state osservate mutazioni di analoghi della timidina (TAMs) (8%) che venivano selezionate da zidovudina (ZDV).

Terapia	Abacavir + Combivir
Numero di soggetti	282
Numero di fallimenti virologici	43
Numero di genotipi in terapia	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs ¹	3 (8 %)

¹ Numero di soggetti con TAM ≥1.

Le mutazioni TAM potrebbero essere selezionate quando analoghi della timidina vengono associati ad

abacavir. In una meta-analisi di sei studi clinici, le mutazioni TAM non sono state selezionate da regimi contenenti abacavir senza zidovudina (0/127), ma sono state selezionate da regimi contenenti abacavir e un analogo della timidina, zidovudina (22/86, 26%). Inoltre, la selezione delle mutazioni L74V e K65R veniva ridotta quando somministrato assieme a ZDV (K65R: senza ZDV: 13/127, 10%; con ZDV: 1/86, 1%; L74V: senza ZDV: 51/127, 40%; con ZDV: 2/86, 2%).

Resistenza *in vivo* (Pazienti già sottoposti alla terapia)

Le varianti delle mutazioni M184V o M184I, compaiono nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina e conferiscono un alto livello di resistenza a lamivudina. I dati *in vitro* indicano che l'uso continuato di lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di un'alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'emergenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile. Similmente, la presenza di mutazioni TAM fa emergere resistenza a ZDV.

Negli isolati clinici di pazienti con replicazione virale non controllata che sono stati pre-trattati con altri analoghi nucleosidi e ai quali sono resistenti, è stata dimostrata una riduzione clinicamente significativa della sensibilità ad abacavir. In una meta analisi di 5 studi clinici dove abacavir è stato aggiunto ad una terapia di intensificazione, su 166 soggetti, 123 (74%) hanno sviluppato mutazioni M184V/I, 50 (30%) hanno sviluppato T215Y/F, 45 (27%) hanno sviluppato M41L, 30 (18%) hanno sviluppato K70R e 25 (15%) hanno sviluppato D67N. K65R era assente e L74V e Y115F non erano frequenti ($\leq 3\%$). Il modello di regressione logistica del valore predittivo del genotipo (aggiustato per la concentrazione plasmatica al basale dell'HIV-1 RNA [vRNA], conta delle cellule CD4+, numero e durata delle precedenti terapie antiretrovirali) ha mostrato che la presenza di 3 o più mutazioni associate alla resistenza agli NRTI, era associata ad una ridotta risposta alla 4[°] settimana ($p=0,015$) o a 4 o più mutazioni alla 24[°] settimana di media ($p\leq 0,012$). Inoltre, l'inserzione dell'amino acido in posizione 69 o la mutazione Q151M, generalmente trovata in combinazione con A62V, V751, F77L e F116Y, provoca un alto livello di resistenza ad abacavir.

Mutazioni nella Trascrittasi Inversa al basale	Settimana 4 (n = 166)		
	n	Cambiamento della mediana vRNA (\log_{10} c/mL)	Percentuale con <400 copie/mL vRNA
Nessuna	15	-0,96	40%
M184V sola	75	-0,74	64%
Qualsiasi altra mutazione NRTI	82	-0,72	65%
Altre due mutazioni NRTI-associate	22	-0,82	32%
Altre tre mutazioni NRTI-associate	19	-0,30	5%
4 o più mutazioni NRTI-associate	28	-0,07	11%

Resistenza fenotipica e resistenza crociata

La resistenza fenotipica ad abacavir richiede la mutazione M184V con almeno un'altra mutazione selezionata da abacavir o la mutazione M184V con mutazioni multiple TAMs. La resistenza fenotipica crociata ad altri NRTI con la sola mutazione M184V o M184I è limitata. Zidovudina, didanosina, stavudina e tenofovir mantengono le loro attività antiretrovirali contro tali varianti dell'HIV-1. La presenza di M184V con K65R fa emergere resistenza crociata tra abacavir, tenofovir, didanosina e lamivudina e la presenza di M184V con L74V fa emergere resistenza crociata tra abacavir, didanosina e lamivudina. La presenza della mutazione M184V con Y115F fa emergere resistenza crociata tra abacavir e lamivudina. L'uso appropriato di abacavir può essere facilitato usando gli attuali algoritmi di resistenza raccomandati.

E' improbabile la resistenza crociata fra abacavir, lamivudina o zidovudina e antiretrovirali appartenenti ad

altre classi ad esempio i PI o gli NNRTI.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo ha confrontato l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina con l'associazione di indinavir, lamivudina e zidovudina, in pazienti mai sottoposti a trattamento (*naive*). A causa dell'alta proporzione di sospensioni premature (42% di pazienti hanno interrotto il trattamento randomizzato entro la 48^a settimana) non può essere tratta nessuna conclusione definitiva riguardo all'equivalenza dei due regimi di trattamento alla 48^a settimana. Benchè sia stato osservato un effetto antivirale simile tra i regimi contenenti abacavir e indinavir, in termini di proporzione di pazienti con carica virale non rilevabile (≤ 400 copie/ml; analisi intention to treat (ITT), 47% versus 49%; come treated analysis (AT), 86% versus 94% per le associazioni abacavir e indinavir rispettivamente), i risultati favorivano la combinazione con indinavir in particolare nel gruppo di pazienti con alta carica virale (>100.000 copie/ml all'inizio del trattamento; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% per abacavir e indinavir rispettivamente).

ACTG5095 è stato uno studio randomizzato (1:1:1), in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 1147 pazienti con infezione da HIV mai trattati con terapia antiretrovirale che confrontava tre regimi: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) verso ZDV/3TC/EFV, verso ZDV/3TC/ABC. Dopo un follow-up mediano di 32 settimane, la triplice terapia con tre nucleosidi ZDV/3TC/ABC ha mostrato di essere inferiore dal punto di vista virologico rispetto agli altri due gruppi a prescindere dalla carica virale all'inizio del trattamento (inferiore o superiore a 100.000 copie/ml) con il 26% dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC, il 16% nel gruppo ZDV/3TC/EFV e il 13% nel gruppo trattato con 4 farmaci identificati come aventi un fallimento virologico (HIV RNA >200 copie/ml). Alla 48^a settimana la percentuale di soggetti con HIV RNA < 50 copie/ml risultava pari al 63%, 80% e 86% rispettivamente per i gruppi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV. Lo *study Data Safety Monitoring Board* ha interrotto il braccio ZDV/3TC/ABC in quel momento a causa di un maggior numero di pazienti con fallimento virologico. I gruppi rimanenti hanno continuato in cieco. Dopo un follow-up mediano di 144 settimane, il 25% dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC/EFV, il 26% dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/EFV venivano identificati come aventi un fallimento virologico. Non vi è stata alcuna differenza significativa nel tempo di comparsa del primo fallimento virologico ($p=0.73$, log-rank test) tra i due gruppi di trattamento. In questo studio l'aggiunta di abacavir al gruppo ZDV/3TC/EFV non ha migliorato l'efficacia in maniera significativa.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Fallimento virologico (HIV RNA >200 copie/ml)	32 settimane	26%	16%	13%
	144 settimane	-	26%	25%
Successo virologico (48 settimane HIV RNA < 50 copie/ml)		63%	80%	86%

In pazienti *naive* per antiretrovirali, trattati con un'associazione di abacavir, lamivudina, zidovudina ed efavirenz, in un piccolo studio pilota in aperto ancora in corso, la percentuale di pazienti con una carica virale non rilevabile (<400 copie/ml) era approssimativamente del 90% con un 80% che avevano <50 copie/ml, dopo 24 settimane di trattamento.

Attualmente non ci sono dati sull'uso di Trizivir nei pazienti pesantemente pre-trattati, in pazienti che falliscono altre terapie o pazienti con malattia in stadio avanzato (cellule CD4 < 50 cellule/mm³).

Nei pazienti pesantemente pre-trattati il grado di beneficio di questa combinazione di nucleosidi dipenderà dalla natura e dalla durata della precedente terapia che potrebbe aver selezionato alcune varianti dell'HIV-1 con una resistenza crociata ad abacavir, lamivudina o zidovudina.

Al momento ci sono dati insufficienti sull'efficacia e la tollerabilità di Trizivir somministrato in associazione con NNRTI o PI.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Abacavir, lamivudina e zidovudina sono rapidamente e ben assorbiti dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di abacavir, lamivudina e zidovudina negli adulti è di circa 83%, 80 - 85%, e 60 - 70% rispettivamente.

In uno studio di farmacocinetica nei pazienti con infezione da HIV-1 i parametri farmacocinetici allo stadio stazionario di abacavir, lamivudina e zidovudina erano simili sia quando Trizivir veniva somministrato da solo, sia quando veniva somministrata l'associazione fissa di lamivudina/zidovudina e abacavir ed erano anche simili ai valori ottenuti in uno studio di bioequivalenza di Trizivir in volontari sani.

Uno studio di bioequivalenza confrontava Trizivir con abacavir 300 mg, lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg assunte insieme. E' stato anche studiato l'effetto del cibo sulla velocità e il grado di assorbimento. Trizivir ha mostrato essere bioequivalente ad abacavir 300 mg, a lamivudina 150 mg e a zidovudina 300 mg assunte come compresse separate per $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} . Il cibo ha diminuito il grado di assorbimento di Trizivir (leggera diminuzione della C_{max} (media 18-32%) e incremento t_{max} (approssimativamente di 1 ora), ma non influenzava l'assorbimento ($AUC_{0-\infty}$). Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi e nessuna limitazione nel cibo viene raccomandata durante l'assunzione di Trizivir.

Nei pazienti, alla dose terapeutica (una compressa di Trizivir due volte al giorno), le medie (CV) allo steady state delle C_{max} di abacavir, lamivudina e zidovudina nel plasma erano 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) e 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %), rispettivamente. I corrispondenti valori di C_{min} non hanno potuto essere stabiliti per abacavir ed erano 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) per lamivudina e 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %) per zidovudina. Le AUC medie (CV) per abacavir, lamivudina e zidovudina nell'ambito di un intervallo di somministrazione di 12 ore erano 6,39 $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ (31 %), 5,73 $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ (31 %) e 1,50 $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ (47 %), rispettivamente.

E' stato osservato un modesto incremento della C_{max} (28%) di zidovudina quando somministrata assieme a lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non è stata significativamente alterata. Zidovudina non ha effetto sulla farmacocinetica di lamivudina. Si è osservato un effetto di abacavir su zidovudina (riduzione del 20% della C_{max}) e su lamivudina (riduzione del 35% della C_{max}).

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione di abacavir, di lamivudina e di zidovudina, misurato negli studi per via endovenosa, è di 0,8, 1,3, e 1,6 litri/kg rispettivamente. Lamivudina mostra una cinetica lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche ed un limitato legame alla frazione proteica plasmatica più importante, l'albumina (<36% dell'albumina sierica *in vitro*). Il legame di zidovudina con le proteine plasmatiche è del 34-38%. Gli studi sul legame proteico *in vitro* indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49%) alle proteine plasmatiche a concentrazioni terapeutiche. Ciò indica una bassa probabilità di interazioni con altri medicinali da spiazzamento del sito di legame delle proteine plasmatiche.

Non sono prevedibili con Trizivir interazioni con spiazzamento dei siti di legame.

I dati mostrano che abacavir, lamivudina e zidovudina penetrano nel sistema nervoso centrale (SNC) e raggiungono il liquido cerebrospinale. I rapporti medi tra la concentrazione di lamivudina e di zidovudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, sono stati di circa 0,12 e 0,5 rispettivamente. Non è nota la reale entità del passaggio nel SNC di lamivudina ed il suo rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Studi con abacavir dimostrano la buona penetrazione nel liquido cefalorachidiano, con un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra 30 e 44%. Quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno, i valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori della IC_{50} di abacavir che è di 0,08 $\mu\text{g/ml}$ o 0,26 μM .

Biotrasformazione

Il metabolismo di lamivudina rappresenta una via di eliminazione minore. Lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del basso legame nel plasma, è ridotta la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con lamivudina.

Il 5'-glucuronide di zidovudina è il maggiore metabolita sia nel plasma sia nelle urine e rappresenta circa il 50-80% della dose somministrata eliminata attraverso l'escrezione renale. La 3'-amino-3'-deossitimidina (AMT) è stata identificata come metabolita di zidovudina a seguito della somministrazione per via endovenosa.

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato con approssimativamente il 2% della dose somministrata escreta dal rene, come composto immodificato. Le vie metaboliche principali nell'uomo sono rappresentate dall'alcool deidrogenasi e dalla glucuronidazione con produzione di acido 5'-carbossilico e del 5'-glucuronide, che ammontano a circa il 66% della dose nelle urine.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è di 5-7 ore. La clearance sistemica media è circa 0,32 litri/ora/kg, soprattutto con clearance renale (>70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 50 ml/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Da studi con zidovudina per via endovenosa, l'emivita plasmatica terminale media era di 1,1 ora e la clearance sistemica media di 1,6 litri/ora/kg. La clearance renale di zidovudina è valutata intorno a 0,34 litri/ora/kg, e ciò indica una filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva da parte dei reni. Le concentrazioni di zidovudina sono aumentate nei pazienti con compromissione renale in fase avanzata.

L'emivita media di abacavir è di circa 1,5 ore. Dopo dosi orali multiple di abacavir 300 mg due volte al giorno non vi è significativo accumulo di abacavir. L'eliminazione di abacavir avviene tramite metabolismo epatico con successiva escrezione dei metaboliti principalmente nelle urine. I metaboliti e l'abacavir immodificato ammontano nelle urine a circa l'83% della dose di abacavir somministrata, la restante porzione è eliminata nelle feci.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da abacavir, lamivudina e zidovudina separatamente. Dati limitati in pazienti con cirrosi epatica suggeriscono che può verificarsi accumulo di zidovudina in pazienti con compromissione epatica a causa della diminuzione della glucuronidazione. Dati ottenuti in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non è significativamente influenzata dalla disfunzione epatica.

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con lieve insufficienza epatica (Child-Pugh score 5-6) che ricevevano una singola dose di 600 mg, la mediana (intervallo) dei valori di AUC è stata di 24,1 (da 10,4 a 54,8) ug.ora/ml. I risultati mostravano che vi era un aumento medio (90% CI) di 1,89 volte [1,32; 2,70] nella AUC di abacavir, e di 1,58 volte [1,22; 2,04] nell'emivita di eliminazione. Non è possibile alcuna raccomandazione definitiva sulla riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve a causa della considerevole variabilità dell'esposizione ad abacavir in questa popolazione di pazienti. Sulla base dei dati ottenuti da abacavir, Trizivir non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

L'emivita di eliminazione di lamivudina osservata va dalle 5 alle 7 ore. La media della clearance sistemica di lamivudina è di circa 0,34 l/ora/kg con una predominante clearance renale (> 70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Studi in pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale.

Da studi con zidovudina per via endovenosa, la media dell'emivita finale plasmatica è stata 1,1 ore e la media della clearance sistemica era di 1,6 l/ora/kg. La clearance di zidovudina è stimata essere 0,34 l/ora/kg, indicando una filtrazione glomerulare e una secrezione tubulare attiva dei reni. Le concentrazioni di zidovudina sono incrementate nei pazienti con insufficienza renale avanzata.

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato con approssimativamente il 2% di abacavir escreto nelle urine immodificato. La farmacocinetica di abacavir nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale. Pertanto nessuna riduzione della dose è richiesta nei pazienti con compromissione renale.

Poiché possono essere necessari aggiustamenti della dose di lamivudina e di zidovudina si raccomanda di utilizzare preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance creatinina ≤ 50 ml/min). Trizivir deve essere evitato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore a 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati disponibili sul trattamento con l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina negli animali. Gli effetti tossicologici clinicamente rilevanti di questi tre medicinali sono anemia, neutropenia e leucopenia.

Mutagenesi e cancerogenesi

Né abacavir, né lamivudina né zidovudina sono mutageni nei test sui batteri ma, analogamente ad altri analoghi dei nucleosidi, inibiscono la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo.

Lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica in studi *in vivo* a dosi che producono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Zidovudina ha mostrato effetti clastogenici nel test del micronucleo nei topi e nei ratti dopo dosi ripetute per via orale. Si è osservato un più alto numero di rotture cromosomiche nei linfociti del sangue periferico di pazienti con AIDS che ricevevano il trattamento con zidovudina.

Uno studio pilota ha dimostrato che zidovudina viene incorporata all'interno del DNA nucleare dei leucociti di soggetti adulti incluse le donne in gravidanza che assumono zidovudina come trattamento dell'infezione da HIV-1 o come prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione virale. Zidovudina viene anche incorporata nel DNA dei leucociti provenienti dal cordone ombelicale dei bambini nati da madri trattate con zidovudina. Uno studio di genotossicità transplacentare condotto nelle scimmie ha confrontato zidovudina da sola con l'associazione di zidovudina e lamivudina a livelli di esposizioni equivalenti a quelli raggiunti nell'uomo. Lo studio ha dimostrato che i feti esposti *in utero* all'associazione andavano incontro a un livello maggiore d'incorporazione di analoghi nucleosidici del DNA all'interno di vari organi fetali e avevano evidenziato un maggior accorciamento dei telomeri rispetto a quanto osservato nei feti di scimmia esposti a sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

Abacavir possiede una debole potenzialità di causare danno cromosomico *in vitro* ed *in vivo* ad alte

concentrazioni, e pertanto ogni rischio potenziale deve essere valutato rispetto ai benefici attesi dal trattamento.

Il potenziale cancerogeno dell'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina non è stato valutato. Negli studi a lungo termine di cancerogenesi per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato potenziale cancerogeno. In studi di cancerogenesi nei topi e nei ratti con somministrazione orale di zidovudina sono stati osservati tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva. Uno studio successivo di cancerogenesi intravaginale ha confermato l'ipotesi che i tumori vaginali erano il risultato di un'esposizione locale a lungo termine dell'epitelio vaginale dei roditori ad elevate concentrazioni di zidovudina non metabolizzata nelle urine. Non vi erano altri tumori in relazione alla somministrazione di zidovudina in entrambi i sessi delle due specie animali.

Inoltre sono stati condotti sui topi due studi di cancerogenesi transplacentare. In uno studio condotto dal National Cancer Institute degli Stati Uniti, è stata somministrata zidovudina alle dosi massime tollerate a femmine di topo gravide dal 12° al 18° giorno di gestazione. Un anno dopo la nascita c'è stato un aumento dell'incidenza di tumori del polmone, del fegato e dell'apparato riproduttivo femminile della prole esposta al livello di dose più elevato (420 mg/kg di peso corporeo a termine).

In un secondo studio, ai topi è stata somministrata zidovudina per 24 mesi a dosi fino a 40 mg/kg con l'inizio dell'esposizione nel periodo prenatale al 10° giorno della gestazione. Le osservazioni collegate al trattamento erano limitate a tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva, riscontrati con incidenza e un tempo di insorgenza simile a quelli dello studio standard di cancerogenesi orale. Il secondo studio pertanto, non ha fornito prove che zidovudina possa essere un agente cancerogeno transplacentare.

Si è concluso che poichè l'incremento nell'incidenza di tumori osservato nel primo studio di cancerogenesi transplacentare rappresenta un rischio ipotetico, questo dovrebbe essere bilanciato da un dimostrato beneficio terapeutico.

Gli studi di cancerogenesi mediante somministrazione orale di abacavir nei topi e nei ratti, hanno mostrato un aumento nell'incidenza di tumori maligni e benigni. I tumori maligni si riscontravano nella ghiandola del prepuzio dei maschi e nella ghiandola del clitoride delle femmine di entrambe le specie e nei ratti nella ghiandola tiroide dei maschi e nel fegato, nella vescica urinaria, nei linfonodi e nel tessuto sottocutaneo delle femmine.

La maggior parte di questi tumori si verificava alle più alte dosi di abacavir di 330 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti. L'eccezione era il tumore alla ghiandola del prepuzio che si verificava a dosi di 110 mg/kg nei topi. L'esposizione sistemica senza effetti nei topi e nei ratti era equivalente a 3-7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo durante la terapia.

Benchè la rilevanza clinica di queste osservazioni sia sconosciuta, questi dati suggeriscono che il rischio di cancerogenesi nell'uomo venga superato dal potenziale beneficio clinico.

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicologia abacavir ha mostrato di aumentare il peso del fegato nei ratti e nelle scimmie. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. Dagli studi clinici, non si evidenzia che abacavir sia epatotossico. Inoltre, non è stata osservata nell'uomo un'autoinduzione del metabolismo di abacavir o induzione di altri medicinali metabolizzati a livello epatico.

A seguito della somministrazione di abacavir per due anni, è stata osservata lieve degenerazione del miocardio nel cuore dei topi e dei ratti. Le esposizioni sistemiche erano pari a dosi da 7 a 24 volte l'esposizione sistemica attesa nell'uomo. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata determinata.

Tossicologia della riproduzione

Lamivudina non si è dimostrata teratogena negli studi animali ma ha dimostrato di causare un incremento

delle morti embrionali precoci nel coniglio ad esposizioni sistemiche relativamente basse comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un simile effetto non è stato visto nei ratti anche ad esposizioni sistemiche molto alte.

Zidovudina ha un effetto simile in entrambe le specie ma solo ad esposizioni sistemiche molto alte. Alle dosi tossiche per la madre, zidovudina somministrata ai ratti durante l'organogenesi ha comportato un incremento nell'incidenza delle malformazioni, ma non è stata osservata alcuna evidenza di anomalie fetali a dosaggi bassi.

Abacavir ha dimostrato tossicità nello sviluppo embrionale e fetale nei ratti ma non nei conigli. Queste osservazioni includevano diminuzione del peso corporeo del feto, edema fetale e incremento delle anomalie/malformazioni dello scheletro, morti precoci intra-uterine e nati morti. A causa di questa tossicità embrio-fetale, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo il potenziale teratogeno di abacavir.

Uno studio di fertilità nel ratto ha mostrato che abacavir non aveva effetti sulla fertilità maschile e femminile. Similmente né lamivudina né zidovudina hanno effetti sulla fertilità. Zidovudina non ha mostrato di interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina,
sodio amido glicolato (tipo A),
magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

Opadry Green 03B11434 contenente: ipromellosa, titanio biossido, polietilen glicole, lacca di alluminio di color indaco-carminio, ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Trizivir compresse è disponibile in confezioni in blister bianchi opachi PCTFE/PVC-Al o in confezioni in blister con pellicola a prova di bambino PVC/PCTFE/PVC-AL/Carta contenenti ciascuna 60 compresse o in flaconi di polietilene ad alta densità muniti di chiusura di sicurezza a prova di bambino contenenti 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/156/002 - Confezione in blister bianchi opachi PCTFE/PVC-Al (60 compresse)

EU/1/00/156/003 - Confezione in flacone (60 compresse)

EU/1/00/156/004 - Confezione in blister con pellicola a prova di bambino PVC/PCTFE/PVC-Al/Carta (60 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 2 Gennaio 2001

Data di ultimo rinnovo: 2 Gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del (dei) produttore (i) responsabile (i) del rilascio dei lotti

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

o

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

L'EU RMP di abacavir (ABC) contenente i medicinali (Ziagen, Kivexa e Trizivir) include il seguente piano di minimizzazione del rischio in relazione alla reazione di ipersensibilità (HSR) ad abacavir che è un rischio importante identificato:

Problemi di sicurezza	Ipersensibilità ad ABC (incluso il rischio di ridotta vigilanza clinica per l'HSR di ABC a seguito dello screening per l'allele HLA-B*5701).
Attività di routine di minimizzazione del rischio	L'RCP europeo fornisce informazioni dettagliate e consigli sull' HSR di ABC.
Attività aggiuntive di minimizzazione del rischio	Obiettivi e rationale: maggior comprensione e consapevolezza dell'HSR di ABC.
	Azioni proposte: fornitura di materiale educativo aggiornato dell'HSR di ABC per gli operatori sanitari nei paesi dove il titolare ha un'autorizzazione all'immissione in commercio per ABC.
	Criteri da utilizzare per verificare il successo dell'attività di minimizzazione del rischio proposta: l'implementazione del programma educativo sarà monitorata dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mediante ispezioni.
	Periodo proposto di revisione: i materiali saranno revisionati annualmente.

Il programma educativo dell'HSR di ABC è in vigore dalla prima autorizzazione di ABC come singolo principio attivo, ZIAGEN (USA Dicembre 1998, EU Luglio 1999).

Elementi chiave inclusi nel materiale educativo per aumentare la comprensione e la consapevolezza dell'HSR di ABC e ampliare le informazioni già incluse nell'attuale RCP europeo approvato:

1. Diagnosi di Reazione di Ipersensibilità ad abacavir

I sintomi principali associati con l'HSR ad ABC sono febbre (~80%), rash (~70%), sintomi gastro intestinali (>50%) come nausea, dolore addominale, vomito e diarrea, malessere generale, affaticamento e cefalea (~50%) e altri sintomi (~30%) come sintomi respiratori, sintomi a livello delle mucose e muscoloscheletrici.

Sulla base di quanto sopra riportato, i pazienti vengono avvertiti di contattare il medico immediatamente per valutare se devono interrompere l'assunzione di abacavir in caso di:

- presenza di rash cutaneo; oppure
- sviluppo di 1 o più sintomi compresi in almeno 2 dei seguenti gruppi:
 - febbre
 - respiro corto, mal di gola o tosse
 - nausea o vomito o diarrea o dolore addominale
 - grave affaticamento o dolorabilità o sensazione di malessere generale

2. Test di farmacogenetica

L'allele HLA-B*5701 è l'unico marcatore farmacogenetico identificato che è costantemente associato con la diagnosi clinica di una reazione di HSR di ABC. Tuttavia, alcuni pazienti con una sospetta reazione di ipersensibilità ad ABC possono non avere l'allele HLA-B*5701.

Prima di iniziare la terapia con abacavir, i medici devono eseguire lo screening per la presenza dell'allele HLA-B * 5701. La presenza o meno dell'HLA-B * 5701 deve sempre essere documentata e spiegata al paziente prima di iniziare la terapia. La diagnosi clinica di sospetta reazione di ipersensibilità ad ABC rimane la base sulla quale adottare una decisione clinica. Lo screening HLA-B*5701 per il rischio di ipersensibilità ad ABC non deve mai sostituirsi alla vigilanza clinica appropriata e alla gestione del paziente negli individui trattati con ABC. Se l'ipersensibilità ad ABC non può essere esclusa, ABC deve essere sospeso definitivamente indipendentemente dai risultati dello screening dell'allele HLA-B*5701. Lo screening è anche raccomandato prima di iniziare ad assumere di nuovo abacavir nei pazienti nei quali non è nota la presenza dell'allele HLA-B*5701 che hanno tollerato in precedenza abacavir.

3. Gestione della reazione di ipersensibilità (HSR) ad ABC

Indipendentemente dalla presenza o meno dell'allele HLA-B*5701, i pazienti ai quali è stata diagnosticata una reazione di ipersensibilità devono sospendere immediatamente abacavir. I sintomi possono manifestarsi in ogni momento durante il trattamento con ABC, ma generalmente si manifestano entro le prime 6 settimane di terapia. Il ritardo nella sospensione del trattamento con abacavir dopo la comparsa dell'ipersensibilità può provocare una reazione immediata e pericolosa per la vita. Dopo la sospensione di abacavir, i sintomi della reazione devono essere trattati secondo le cure standard locali. La ripresa della terapia può comportare una reazione più rapida e grave, che può risultare fatale, pertanto la ripresa della terapia è controindicata.

4. Casi di studio di ipersensibilità

Il materiale educativo include 3 casi di studio modello per dimostrare differenti situazioni cliniche e la loro gestione.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**CONFEZIONE IN BLISTER PER 60 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg compresse rivestite con film
abacavir/lamivudina/zidovudina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene:

abacavir 300 mg (come solfato)

lamivudina 150 mg

zidovudina 300 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Staccare l'acclusa Scheda di Allerta, essa contiene importanti informazioni sulla sicurezza

ATTENZIONE ! In caso di qualsiasi sintomo che indichi reazioni di ipersensibilità contattare il medico **IMMEDIATAMENTE**.

“Tirare qui” (con annessa la Scheda di allerta)

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Trizivir

17 IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

BLISTER PER 60 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg compresse
abacavir/lamivudina/zidovudina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CONFEZIONE IN FLACONE PER 60 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg compresse rivestite con film
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene:

abacavir 300 mg (come solfato)

lamivudina 150 mg

zidovudina 300 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Staccare l'acclusa Scheda di Allerta, essa contiene importanti informazioni sulla sicurezza

ATTENZIONE ! In caso di qualsiasi sintomo che indichi reazioni di ipersensibilità contattare il medico
IMMEDIATAMENTE.

“Tirare qui” (con annessa la Scheda di allerta)

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/156/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Trizivir

17 IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE PER 60 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg compresse rivestite con film
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene:
abacavir 300 mg (come solfato)
lamivudina 150 mg
zidovudina 300 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/156/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

17 IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

TRIZIVIR COMPRESSE SCHEDA DI ALLERTA (confezione in blister e flacone)

LATO 1

IMPORTANTE - SCHEDA DI ALLERTA
TRIZIVIR (abacavir solfato / lamivudina / zidovudina) Compresse
Portare questa scheda sempre con sè

Poichè Trizivir contiene abacavir, alcuni pazienti che assumono Trizivir possono andare incontro a reazione di ipersensibilità (grave reazione allergica) che **può essere pericolosa per la vita** se il trattamento con Trizivir viene continuato. **CONTATTI IMMEDIATAMENTE IL MEDICO per un consiglio sull'opportunità o meno di interrompere l'assunzione di Trizivir se:**

- 1) **lei manifesta eruzione (arrossamento) cutanea OPPURE**
- 2) **lei manifesta uno o più sintomi compresi in almeno DUE dei seguenti gruppi**
 - febbre
 - respiro corto, mal di gola o tosse
 - nausea o vomito o diarrea o dolore addominale
 - grave affaticamento o dolorabilità o sensazione di malessere generale

Se lei ha interrotto l'assunzione di Trizivir a causa di una qualsiasi di queste reazioni, **NON DEVE MAI ASSUMERE** di nuovo Trizivir, o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir (**Kivexa, Ziagen o Triumeq**) poichè **entro alcune ore** lei può andare incontro ad abbassamento della pressione arteriosa pericoloso per la vita o a morte.

(vedere l'altro lato della scheda)

LATO 2

Contatti immediatamente il medico se pensa di avere una reazione di ipersensibilità (grave reazione allergica) a Trizivir. Scriva i dati del medico qui di seguito:

Medico:.....

Tel:.....

Se il suo medico non dovesse essere disponibile, in alternativa cerchi con urgenza consiglio presso un altro medico (ad esempio presso il Pronto soccorso del più vicino ospedale).

Per ulteriori informazioni riguardanti Trizivir in generale, contatti ViiV Healthcare S.r.l.
Tel +39 (0)45 9212611

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg compresse rivestite con film *abacavir/lamivudina/zidovudina*

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i segni della malattia sono uguali ai suoi perché potrebbe essere pericoloso.
- **Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.**

IMPORTANTE — Reazioni di ipersensibilità

Trizivir contiene abacavir (che è anche il principio attivo contenuto nei medicinali come **Kivexa**, **Triumeq** e **Ziagen**). Alcune persone che assumono abacavir possono sviluppare una **reazione di ipersensibilità** (una grave reazione allergica) che può essere pericolosa per la vita se continuano ad assumere medicinali contenenti abacavir.

Lei deve leggere attentamente tutte le informazioni riportate in 'Reazioni di ipersensibilità' nel riquadro del paragrafo 4.

La confezione di Trizivir include una **Scheda di Allerta** per ricordare a lei e al personale medico l'ipersensibilità ad abacavir. **Rimuova questa scheda e la porti sempre con sé.**

Contenuto di questo foglio

1. Che cos' è Trizivir e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Trizivir
3. Come prendere Trizivir
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trizivir
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos' è Trizivir e a cosa serve

Trizivir è usato per trattare negli adulti l'infezione da HIV (Virus dell'Immunodeficienza Umana).

Trizivir contiene tre principi attivi che vengono impiegati nel trattamento dell'infezione da HIV: abacavir, lamivudina e zidovudina. Tutti questi medicinali appartengono ad un gruppo di farmaci antiretrovirali denominati *analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI)*.

Trizivir aiuta a controllare la sua condizione. Trizivir non guarisce l'infezione da HIV; riduce la carica virale nell'organismo e la mantiene a livelli bassi. Ciò aiuta il corpo ad aumentare la conta delle cellule CD4 nel sangue. Le cellule CD4 sono un tipo di globuli bianchi del sangue che sono importanti nell'aiutare l'organismo a combattere l'infezione.

Non tutte le persone rispondono al trattamento con Trizivir nella stessa maniera. Il medico controllerà l'efficacia del trattamento.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Trizivir

Non prenda Trizivir:

- se è **allergico** (*ipersensibile*) ad abacavir (o a qualsiasi altro medicinale contenente abacavir - **Kivexa**, **Triumeq** o **Ziagen**), lamivudina o zidovudina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6*).
Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità nel paragrafo 4.
- se ha **gravi problemi renali**
- se **ha una conta molto bassa dei globuli rossi** (*anemia*) o **una conta molto bassa dei globuli bianchi** (*neutropenia*).
Si rivolga al medico se una qualsiasi di queste situazioni la riguarda.

Faccia particolare attenzione con Trizivir

Alcune persone che assumono Trizivir sono maggiormente a rischio di effetti indesiderati gravi. È necessario che lei sia consapevole di questi ulteriori rischi:

- se ha una **malattia del fegato moderata o grave**
- se ha avuto una **malattia del fegato** inclusa l'epatite B o C (se ha l'infezione da epatite B non smetta di assumere Trizivir senza aver consultato il medico poiché l'epatite potrebbe ripresentarsi)
- se è gravemente in **sovrappeso** (specialmente se è una donna)
Informi il medico se una qualsiasi di queste situazioni la riguarda prima di usare Trizivir. Lei potrebbe aver bisogno di ulteriori controlli, compresi esami del sangue, mentre sta assumendo il medicinale. **Vedere il paragrafo 4 per ulteriori informazioni.**

Reazioni di ipersensibilità ad abacavir

Anche i pazienti che non hanno il gene HLA-B*5701 possono ancora sviluppare una **reazione di ipersensibilità** (una grave reazione allergica).

Legga attentamente tutte le informazioni sulle reazioni di ipersensibilità nel Paragrafo 4 di questo foglio.

Rischio di attacco cardiaco

Non si può escludere che abacavir possa essere associato ad un aumento del rischio di attacco cardiaco.

Informi il medico se ha problemi di cuore, è un fumatore o soffre di malattie che aumentano il rischio di malattia del cuore come la pressione del sangue elevata o il diabete. Non smetta di assumere Trizivir a meno che ciò non le venga raccomandato dal medico.

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Alcune persone che assumono Trizivir sviluppano altre patologie che possono essere gravi. È necessario che lei sia informato circa segni e sintomi importanti in modo tale da prestare attenzione mentre sta assumendo Trizivir.

Legga le informazioni in 'Altri possibili effetti indesiderati di Trizivir' nel Paragrafo 4 di questo foglio.

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si diffonde attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il trasferimento di sangue infetto (ad esempio attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Altri medicinali e Trizivir

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale, o se ne ha assunto qualcuno recentemente, compresi i preparati a base di piante medicinali o altri medicinali acquistati senza obbligo di ricetta.

Ricordi di informare il medico o il farmacista se sta assumendo un nuovo medicinale mentre è in trattamento con Trizivir.

Questi medicinali non devono essere assunti con Trizivir:

- stavudina o emtricitabina per trattare **l'infezione da HIV**
- altri medicinali contenenti lamivudina, usati per trattare **l'infezione da HIV o l'epatite B**
- ribavirina o ganciclovir per via iniettiva per trattare le **infezioni virali**
- alte dosi di **co-trimossazolo**, un antibiotico
- cladribina, usata per trattare la **leucemia a cellule capellute**.
Informi il medico se viene trattato con uno di questi medicinali.

Alcuni medicinali possono aumentare la probabilità che lei abbia effetti indesiderati o che quest'ultimi peggiorino.

Questi comprendono:

- sodio valproato, per trattare l'**epilessia**
- interferone, per trattare le **infezioni virali**
- pirimetamina, per trattare la **malaria** e altre infezioni parassitarie
- dapsonsone, per prevenire la **polmonite** e per trattare le infezioni cutanee
- fluconazolo o flucitosina, per trattare le **infezioni fungine** come ad esempio la **candida**
- pentamidina o atovaquone, per trattare le infezioni parassitarie come la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP)
- amfotericina o co-trimossazolo, per trattare le **infezioni fungine e batteriche**
- probenecid per trattare la **gota** e patologie simili e somministrato con altri antibiotici per rendere quest'ultimi più efficaci.
- **metadone**, usato come **sostituto dell'eroina**
- vincristina, vinblastina o doxorubicina, per trattare il **cancro**.
Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali.

Alcuni medicinali interagiscono con Trizivir

Questi comprendono:

- **claritromicina**, un antibiotico
Se sta assumendo claritromicina, assumi la dose almeno 2 ore prima o dopo l'assunzione di Trizivir.
- **fenitoina**, per trattare l'**epilessia**.
Informi il medico se sta assumendo fenitoina. Il medico potrebbe avere bisogno di controllarla mentre sta assumendo Trizivir.
- medicinali (solitamente liquidi) contenenti **sorbitolo e altri dolcificanti** (come xilitolo, mannitolo, lactitolo o maltitolo), se assunti regolarmente.
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi di questi.

Metadone e Trizivir

Abacavir aumenta la velocità con cui il metadone è eliminato dall'organismo. Se sta assumendo metadone, sarà controllato per qualsiasi sintomo di astinenza. La dose di metadone può dover essere cambiata.

Gravidanza

Se lei è in gravidanza, se inizia una gravidanza, o se sta pianificando una gravidanza, parli con il medico circa i rischi e i benefici dell'assunzione di Trizivir durante la gravidanza per lei e il suo bambino.

Trizivir e medicinali simili possono causare effetti indesiderati nei bambini non ancora nati. Se ha già assunto Trizivir durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

Allattamento

Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare con latte materno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte. Una piccola quantità dei componenti di Trizivir può passare anche nel latte materno.

Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:
parli con il medico immediatamente.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Trizivir può provocare capogiri ed avere altri effetti indesiderati che provocano un calo di attenzione. **Non guidi o azioni macchinari** a meno che non si senta bene.

3. Come prendere Trizivir

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le indicazioni del medico. Controlli con il medico o il farmacista se non è sicuro.

Stia in contatto con il medico, e non smetta di assumere Trizivir senza il consiglio del medico.

Quantità da assumere

La dose abituale di Trizivir negli adulti è di una compressa due volte al giorno.

Assumere le compresse ad intervalli regolari di circa 12 ore tra l'assunzione di una compressa e l'altra.

Deglutisca le compresse intere con acqua. Trizivir può essere preso con o senza cibo.

Se prende più Trizivir di quanto deve

Se accidentalmente assume più Trizivir, informi il medico o il farmacista o contatti il Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino per un ulteriore consiglio.

Se dimentica di prendere Trizivir

Se si dimentica di prendere una dose, la prenda il più presto possibile quando si ricorda. Poi continui il trattamento come prima. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

E' importante assumere Trizivir regolarmente poichè l'assunzione ad intervalli irregolari può comportare che esso non continui a lavorare contro l'infezione dell'HIV ed è più probabile che lei abbia una reazione di ipersensibilità.

Se ha interrotto l'assunzione di Trizivir

Se lei ha interrotto l'assunzione di Trizivir per qualsiasi ragione - in particolare perché lei riteneva di avere effetti indesiderati o altre malattie:

parli con il medico prima di iniziare ad assumerlo di nuovo. Il medico controllerà se i suoi sintomi erano correlati ad una reazione di ipersensibilità. Qualora il medico ritenga che questi sintomi possano essere stati correlati ad una reazione di ipersensibilità, **le verrà detto di non assumere mai più**

Trizivir o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir (Kivexa, Triumeq o Ziagen). È importante che lei segua questo consiglio.

Se il medico consiglia di iniziare ad assumere di nuovo Trizivir, le verrà chiesto di prendere le prime dosi di Trizivir in un luogo dove lei sarà in grado di ricevere, se necessario, un pronto intervento medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Il trattamento con Trizivir spesso causa una perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dal viso (lipoatrofia). Questa perdita di grasso corporeo si è dimostrata essere non completamente reversibile dopo la sospensione di zidovudina. Il medico dovrà controllare i segni di lipoatrofia. Informi il medico se nota qualsiasi perdita di grasso dalle gambe, dalle braccia e dal viso. Qualora si riscontrino questi segni, Trizivir deve essere sospeso e il trattamento per l'HIV cambiato.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento dell'HIV, può essere difficile dire se un sintomo sia un effetto indesiderato di Trizivir o di altri medicinali che sta assumendo, o un effetto della stessa infezione da HIV. **Per questo motivo è molto importante informare il medico su ogni eventuale cambiamento dello stato di salute.**

Anche pazienti che non hanno il gene HLA-B*5701, possono ancora sviluppare **una reazione di ipersensibilità** (una grave reazione allergica), descritta in questo foglio in una sezione intitolata 'Reazioni di ipersensibilità'.

E' molto importante leggere e comprendere le informazioni su tale grave reazione.

Durante il trattamento, si possono manifestare **sia gli effetti indesiderati elencati di seguito per Trizivir** sia altre patologie.

E' importante leggere le informazioni in un'altra parte di questo foglio sotto 'Altri possibili effetti indesiderati 'di Trizivir'.

Reazioni di ipersensibilità

Trizivir contiene **abacavir** (che è anche il principio attivo contenuto in **Kivexa, Triumeq e Ziagen**). Abacavir può causare una grave reazione allergica nota come reazione di ipersensibilità. Queste reazioni di ipersensibilità si sono osservate più frequentemente nelle persone che assumono medicinali che contengono abacavir.

Chi va incontro a queste reazioni?

Qualsiasi persona che assume Trizivir potrebbe sviluppare una reazione di ipersensibilità ad abacavir che potrebbe essere pericolosa per la vita se continuano ad assumere Trizivir.

E' più probabile che lei sviluppi tale reazione se possiede un gene chiamato **HLA-B*5701** (ma lei può andare incontro a tale reazione anche se non ha questo tipo di gene). Le dovrà essere fatto un test per rilevare la presenza di questo gene prima che le venga prescritto Trizivir. **Se lei sa di avere questo tipo di gene, informi il medico prima di assumere Trizivir.**

In uno studio clinico, su 100 pazienti trattati con abacavir che non avevano il gene chiamato HLA-B*5701, da 3 a 4 pazienti circa sono andati incontro ad una reazione di ipersensibilità.

Quali sono i sintomi?

I sintomi più comuni sono:

- **febbre** (temperatura elevata) ed **eruzione cutanea**.

Altri sintomi comuni sono:

- nausea, vomito, diarrea, dolore addominale (allo stomaco), grave affaticamento.

Altri sintomi includono:

dolore muscolare o delle articolazioni, gonfiore del collo, respiro corto, mal di gola, tosse, mal di testa occasionale, infiammazione dell'occhio (congiuntivite), ulcere della bocca, abbassamento della pressione del sangue, formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi.

Quando si manifestano queste reazioni?

La reazione di ipersensibilità può iniziare in ogni momento durante il trattamento con Trizivir ma è più probabile durante le prime 6 settimane di trattamento.

Contatti il medico immediatamente:

- 1) **se lei manifesta una eruzione cutanea OPPURE**
- 2) **se lei manifesta sintomi compresi in almeno 2 dei seguenti gruppi:**
 - febbre
 - respiro corto, mal di gola o tosse
 - nausea o vomito, diarrea o dolore addominale
 - grave affaticamento o dolorabilità, o sensazione di malessere generale.

Il medico può raccomandarle di interrompere l'assunzione di Trizivir.

Se ha interrotto l'assunzione di Trizivir

Se ha interrotto l'assunzione di Trizivir a causa di una reazione di ipersensibilità, **NON DEVE MAI assumere di nuovo Trizivir, o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir (Kivexa, Triumeq o Ziagen)**. Se ciò avviene, entro alcune ore la pressione del sangue potrebbe abbassarsi pericolosamente, ciò potrebbe provocare la morte

Se lei ha interrotto l'assunzione di Trizivir per qualsiasi ragione - in particolare perché lei riteneva di avere effetti indesiderati o altre malattie:

parli con il medico prima di iniziare ad assumerlo di nuovo. Il medico controllerà se i suoi sintomi erano correlati ad una reazione di ipersensibilità. Qualora il medico ritenga che questi sintomi possano essere stati correlati ad una reazione di ipersensibilità, **le verrà detto di non assumere mai più Trizivir o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir (Kivexa, Triumeq o Ziagen)**. E' importante che lei segua questo consiglio.

Qualche volta si sono verificate reazioni di ipersensibilità in pazienti che iniziavano ad assumere di nuovo medicinali contenenti abacavir ma che avevano riportato anche uno solo dei sintomi descritti nella Scheda di Allerta prima della sospensione del farmaco.

Molto raramente, pazienti che hanno preso in precedenza medicinali contenenti abacavir senza nessun sintomo di ipersensibilità, hanno poi sviluppato una reazione di ipersensibilità quando hanno nuovamente iniziato ad assumere questi medicinali.

Se il medico consiglia di iniziare ad assumere di nuovo Trizivir, le verrà chiesto di prendere le prime dosi di Trizivir in un luogo dove lei sarà in grado di ricevere, se necessario, un pronto intervento medico.

Se lei è ipersensibile a Trizivir, deve restituire tutte le compresse di Trizivir non utilizzate per una sicura eliminazione. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

La confezione di Trizivir include una **Scheda di Allerta** per ricordare a lei e al personale medico le reazioni di ipersensibilità. **Stacchi questa scheda e la tenga sempre con sé.**

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono riguardare **più di 1** paziente su **10**:

- mal di testa
- nausea

Effetti indesiderati comuni

Questi possono riguardare **fino a 1** paziente su **10**:

- reazione di ipersensibilità
- vomito
- diarrea
- dolori allo stomaco
- perdita di appetito
- capogiri
- stanchezza, mancanza di energia
- febbre (temperatura elevata)
- sensazione generale di malessere
- disturbi del sonno (*insonnia*)
- disturbi e dolore muscolare
- dolore alle articolazioni
- tosse
- irritazione nelle mucose del naso o naso che cola
- eruzione cutanea
- perdita dei capelli

Effetti indesiderati comuni che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- basso numero dei globuli rossi (*anemia*) o basso numero dei globuli bianchi (*neutropenia* o *leucopenia*)
- aumento degli enzimi prodotti dal fegato
- aumento della quantità di *bilirubina* nel sangue (una sostanza prodotta dal fegato) che può far apparire la pelle gialla.

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono riguardare **fino ad 1** paziente su **100**:

- mancanza di respiro
- flatulenza
- prurito
- debolezza muscolare.

Un effetto indesiderato non comune che può essere rilevato dagli esami del sangue è:

- riduzione del numero delle cellule coinvolte nella coagulazione (*trombocitopenia*) o di tutti i tipi di cellule del sangue (*pancitopenia*).

Effetti indesiderati rari

Questi possono riguardare **fino ad 1** paziente **su 1000**:

- disturbi del fegato come ittero, fegato ingrossato o fegato grasso, infiammazione (*epatite*)
- acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue; vedere la prossima sezione ‘Altri possibili effetti indesiderati di Trizivir’)
- infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- dolore al petto; malattia del muscolo cardiaco (*cardiomiopatia*)
- convulsioni
- ansia o depressione, perdita di concentrazione, sonnolenza
- indigestione, disturbi del gusto
- cambiamento del colore delle unghie e della pelle, o della mucosa all’interno della bocca
- sensazione simile all’influenza – brividi e sudorazione
- sensazione di formicolio nella pelle (spilli e aghi)
- sensazione di debolezza degli arti
- rottura del tessuto muscolare
- parestesia (sensazioni alterate del tatto)
- emissione più frequente di urina
- aumento del volume delle ghiandole mammarie nei pazienti maschi

Effetti indesiderati rari che possono essere rilevati dagli esami del sangue sono:

- aumento di un enzima chiamato amilasi
- insufficienza del midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi (*aplasia eritrocitaria pura*).

Effetti indesiderati molto rari

Questi possono riguardare **fino ad 1** paziente **su 10.000**:

- eruzione cutanea con formazioni di vescicole simili a dei piccoli bersagli (una macchia scura al centro circondata da un’area chiara con un anello nero attorno al bordo) (*eritema multiforme*)
- eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della pelle soprattutto attorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*) e una forma più grave che provoca la desquamazione della pelle in più del 30 % della superficie del corpo (*necrolisi epidermica tossica*).

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi contatti urgentemente il medico.

Un effetto indesiderato molto raro che può essere rilevato dagli esami del sangue è:

- insufficienza del midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi o globuli bianchi (*anemia aplastica*).

Se riscontra effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista se uno qualsiasi degli effetti indesiderati diviene grave o preoccupante, o se nota un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio.

Altri possibili effetti indesiderati di Trizivir

Trizivir può causare lo sviluppo di altre patologie durante il trattamento per l’HIV.

Sintomi di infezione e infiammazione

Vecchie infezioni possono riacutizzarsi

Le persone con infezione avanzata da HIV (AIDS) hanno il sistema immunitario indebolito e hanno maggiori probabilità di sviluppare infezioni gravi (infezioni opportunistiche). Quando queste persone iniziano il trattamento può verificarsi che vecchie infezioni, nascoste, possano riacutizzarsi causando segni e sintomi di infiammazione. Tali sintomi sono probabilmente dovuti alla ricostituzione del sistema immunitario, tale che l’organismo inizia a combattere queste infezioni. I sintomi generalmente includono **febbre** più alcuni dei seguenti sintomi:

- mal di testa
- mal di stomaco

- difficoltà di respirazione

In rari casi, poiché il sistema immunitario si rinforza, esso può anche attaccare i tessuti sani dell'organismo (*disturbi autoimmunitari*). I sintomi dei disturbi autoimmunitari possono svilupparsi molti mesi dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV. I sintomi possono includere:

- palpitazioni (battito cardiaco rapido o irregolare) o tremore
- iperattività (agitazione e movimento eccessivi)
- debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e si estende verso il tronco del corpo.

Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione mentre sta assumendo Trizivir:

informi il medico immediatamente. Non assuma altri medicinali per l'infezione senza consiglio del medico.

L'acidosi lattica è un effetto indesiderato raro ma grave

Alcune persone che assumono Trizivir sviluppano una condizione chiamata acidosi lattica, insieme ad un ingrossamento del fegato.

L'acidosi lattica è causata da un aumento dell'acido lattico nell'organismo. E' un effetto raro e qualora si verifici, generalmente si sviluppa dopo alcuni mesi di trattamento. Esso può essere pericoloso per la vita causando compromissione degli organi interni.

E' più probabile che l'acidosi lattica si sviluppi nelle persone che hanno una malattia epatica o nelle persone obese (molto in sovrappeso), specialmente le donne.

I segni dell'acidosi lattica includono:

- nausea, vomito
- dolore di stomaco
- sensazione generale di malessere
- perdita di appetito, perdita di peso
- respirazione difficile, profonda e rapida
- debolezza o intorpidimento degli arti

Durante il trattamento il medico controllerà i segni dell'acidosi lattica. Se lei presenta uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra o qualsiasi altro sintomo che la preoccupa:

contatti il medico il più presto possibile.

Può avere problemi alle ossa

Alcune persone in terapia antiretrovirale di combinazione per l'infezione da HIV sviluppano una condizione definita osteonecrosi. A seguito di questa condizione, parte del tessuto osseo muore a causa del ridotto afflusso di sangue all'osso. Le persone possono essere più portate a sviluppare tale condizione:

- se hanno assunto la terapia di combinazione per un lungo periodo
- se assumono anche farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi
- se assumono bevande alcoliche
- se il loro sistema immunitario è molto debole
- se sono in sovrappeso.

Segni dell'osteonecrosi comprendono:

- rigidità delle articolazioni
- dolore (specialmente all'anca, al ginocchio o alla spalla)
- difficoltà nel movimento

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi:

informi il medico.

Altri effetti possono essere rilevati dagli esami del sangue

Trizivir può anche causare:

- aumento dei livelli dell'acido lattico nel sangue che in rare occasioni può portare ad acidosi lattica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trizivir

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trizivir

I principi attivi contenuti in ciascuna compressa rivestita con film di Trizivir sono 300 mg di abacavir (come solfato), 150 mg di lamivudina e 300 mg di zidovudina.

Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato e magnesio stearato contenuti nel nucleo della compressa. Il rivestimento della compressa contiene ipromellosa, titanio biossido, polietilene glicole, lacca di alluminio di color indaco-carminio, ossido di ferro giallo.

Descrizione dell'aspetto di Trizivir e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Trizivir hanno impresso 'GX LL1' su un lato. Esse sono di colore blu/verde, a forma di capsula e sono fornite in confezioni contenenti blister da 60 compresse o in flaconi contenenti 60 compresse muniti di chiusura a prova di bambino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

Produttore

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street,
Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Regno Unito

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>