

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg abakavirja (v obliki sulfata), 150 mg lamivudina in 300 mg zidovudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Modrozeleno filmsko obložene tablete v obliki kapsule, na eni strani imajo odtisnjeno oznako "GX LL1".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trizivir je indicirano za zdravljenje odraslih, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ta fiksna kombinacija treh učinkovin (abakavirja, lamivudina in zidovudina) nadomešča uporabo enakih odmerkov vsake posamezne učinkovine. Priporočljivo je, da se zdravljenje prične z abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom kot samostojnimi zdravili, kar naj traja prvih 6 do 8 tednov (glejte poglavje 4.4). Izbira te fiksne kombinacije ne sme temeljiti le na rutini, ampak predvsem na pričakovani učinkovitosti in tveganjih, ki jih prinaša kombinacija teh treh nukleozidnih analogov.

Korist zdravila Trizivir je bila v glavnem prikazana z rezultati študij, ki so bile opravljene pri bolnikih, ki s protiretrovirusnimi zdravili še niso bili zdravljeni ali pri bolnikih z nenapredovano boleznijo, ki so bili s protiretrovirusnimi zdravili zdravljeni zmerno. Pri bolnikih z visoko virusno obremenitvijo (> 100.000 kopij/ml) je potreben še posebej skrben premislek pred izbiro zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

V celoti je lahko virološka supresija s to trojno nukleozidno shemo slabša od tiste, ki je dosežena z drugimi shemami več zdravil, zlasti vključno z okrepljenimi zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, zato pride uporaba zdravila Trizivir v pošteveh le v posebnih okoliščinah (npr. v primeru sočasne okužbe s tuberkulozo).

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem je pri vsakem bolniku, okuženim z virusom HIV, treba opraviti presejalni test za prisotnost alela HLA-B*5701, ne glede na rasno poreklo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z alelom HLA-B*5701 se abakavir ne sme uporabljati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora predpisati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužb z virusom HIV.

Priporočeni odmerek zdravila Trizivir za odrasle (stare 18 let in več) je ena tableta dvakrat dnevno.

Zdravilo Trizivir se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Če je indicirano, da se zdravljenje z eno od učinkovin zdravila Trizivir prekine ali pa je odmerek potrebno zmanjšati, so abakavir, lamivudin in zidovudin na voljo tudi kot samostojna zdravila.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Medtem, ko pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic odmerka abakavirja ni potrebno prilagajati, pa so, zaradi manjšega očistka, koncentracije lamivudina in zidovudina pri bolnikih z okvaro ledvic povečane. Ker bo tako verjetno potrebno odmerek teh dveh učinkovin prilagoditi, je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek ≤ 50 ml/min) priporočljivo uporabljati abakavir, lamivudin in zidovudin kot samostojna zdravila. Zdravniki morajo upoštevati posamezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za vsa tri zdravila. Zdravilo Trizivir se ne sme dajati bolnikom s terminalnim stadijem ledvične bolezni (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna okvara

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni kliničnih podatkov, zato uporaba zdravila Trizivir ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja, če je to izvedljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starostniki

Podatki o farmakokinetičnih lastnostih pri bolnikih, starejših od 65 let, trenutno niso na voljo. Pri tej starostni skupini je, zaradi s starostjo povezanih sprememb, kot sta zmanjšano delovanje ledvic in spremembe v hematoloških parametrih, potrebna posebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Trizivir pri mladostnikih in otrocih nista bili dokazani. Na voljo ni podatkov.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z neželenimi hematološkimi učinki

Če se vrednost hemoglobina zmanjša pod 9 g/dl ali 5,59 mmol/l, ali se število nevtrofilcev zmanjša pod $1,0 \times 10^9/l$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4), bo verjetno potrebno odmerek zidovudina prilagoditi. Ker z zdravilom Trizivir prilagajanje odmerka posamezne učinkovine ni možno, je potrebno uporabiti abakavir, lamivudin in zidovudin kot samostojna zdravila. Zdravniki morajo upoštevati posamezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za vsa tri zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Bolniki s terminalnim stadijem ledvične bolezni.

Zaradi učinkovine zidovudin je zdravilo Trizivir kontraindicirano pri bolnikih z izredno nizkim številom nevtrofilcev ($< 0,75 \times 10^9/l$) ali izredno nizkimi vrednostmi hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ali 4,65 mmol/l) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V to poglavje so vključena posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki se nanašajo na abakavir, lamivudin in zidovudin. Dodatnih previdnostnih ukrepov in opozoril, ki bi se nanašala na kombinirano zdravilo Trizivir ni.

Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8):

Abakavir je povezan s tveganjem za preobčutljivostne reakcije (HSR) (glejte poglavje 4.8), za katere sta značilna povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj, skupaj z drugimi simptomi, ki nakazujejo prizadetost več organov. Med uporabo abakavirja so opažali HSR; nekatere od njih so bile življenjsko nevarne in v primeru neustreznega vodenja v redkih primerih smrtne.

Tveganje za pojav HSR na abakavir je visoko pri bolnikih, ki so imeli pozitiven test za alel HLA-B*5701. Pri bolnikih, ki niso prenašalci tega alela, so redkeje poročali o HSR na abakavir.

Zato je treba upoštevati naslednje:

- HLA-B*5701 status je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
- Zdravila Trizivir se nikdar ne sme uvesti bolnikom s pozitivnim HLA-B*5701 statusom; prav tako se ga ne sme uvesti bolnikom z negativnim HLA-B*5701 statusom, ki so imeli v preteklosti med uporabo sheme z abakavirjem sum na HSR na abakavir (npr. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Zdravljenje z zdravilom Trizivir je potrebno prekiniti brez odlašanja** v primeru suma na HSR, tudi ob odsotnosti alela HLA-B*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom Ziagen, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
- Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Trizivir iz razloga suma na HSR, se **zdravila Trizivir ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir** (npr. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **nikoli ne sme ponovno uvesti**.
- Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR na abakavir lahko povzroči takojšnjo ponovitev simptomov v nekaj urah. Takšna ponovitev je po navadi hujša od prvega pojava in lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt.
- Da bi preprečili ponovno uporabo abakavirja, je treba bolnikom, ki so imeli sum na HSR, naročiti, naj preostale tablete zdravila Trizivir zavržejo.

Klinični opis HSR na abakavir

HSR na abakavir so dobro opredelili v kliničnih študijah in med obdobjem spremljanja po prihodu zdravila na trg. Simptomi se običajno pojavijo v prvih šestih tednih (povprečen čas do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **vendar pa se lahko preobčutljivostne reakcije pojavijo kadar koli med zdravljenjem**.

Skoraj vse HSR na abakavir vključujejo povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj. Drugi znaki in simptomi, opaženi v okviru HSR na abakavir, so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključno z dihalnimi in prebavnimi simptomi. Pomembno je, da **lahko takšni simptomi povzročijo napačno prepoznavo HSR kot boleznih dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritisa**.

Simptomi, ki so pogojeni s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in lahko postanejo življenjsko nevarni. Po prenehanju jemanja abakavirja ti simptomi navadno izginejo.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir nehali jemati zaradi drugih razlogov, ne zaradi simptomov HSR, v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem, pojavile življenjsko nevarne reakcije (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno uvedbo abakavirja je

treba pri takšnih bolnikih opraviti v okolju, kjer je takoj na voljo zdravniška pomoč.

Laktacidoza

Pri uporabi zidovudina so poročali o laktacidozi, navadno povezani s hepatomegalijo in z jetrno steatozo. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blažje prebavne simptome (navzeo, bruhanje in abdominalno bolečino), nespecifično splošno slabo počutje, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično oslabelostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka, lahko je povezana s pankreatitisom, z odpovedjo jeter ali z odpovedjo ledvic.

Na splošno se je laktacidoza pojavila že po nekaj ali pa šele po večih mesecih zdravljenja.

V primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ali hitrega zviševanja ravni aminotransferaz je treba zdravljenje z zidovudinom prekiniti.

Pri dajanju zidovudina kateremu koli bolniku (še zlasti debelim bolnicam) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za jetrno bolezen in jetrno steatozo (vključno z določenimi zdravili in alkoholom) je potrebna previdnost. Še posebej ogroženi so lahko bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z alfa interferonom ter ribavirinom.

Bolnike s povečanim tveganjem je treba pozorno spremljati.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Lipoatrofija

Zdravljenje z zidovudinom je povezano z izgubo podkožnega maščevja, ki ga povezujejo s toksičnostjo za mitohondrije. Pojavnost in izrazitost lipoatrofije sta odvisni od kumulativne izpostavljenosti. Ta izguba maščobnega tkiva, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici, je lahko ob prehodu na shemo zdravljenja brez zidovudina ireverzibilna. Bolnike je treba med zdravljenjem z

zidovudinom in zdravili, ki vsebujejo zidovudin (Combivir in Trizivir) redno ocenjevati glede znakov lipoatrofije. Če obstaja sum, da se razvija lipoatrofija, je treba preiti na drugačno shemo zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Neželeni hematološki učinki

Pri bolnikih, ki prejemajo zidovudin se lahko pričakuje pojav anemije, nevtropenije in levkopenije (navadno sekundarno po nevtropeniji). Te so se pogosteje pojavile pri višjih odmerkih zidovudina (1200 do 1500 mg/dan) in pri bolnikih, ki so že pred začetkom zdravljenja imeli zmanjšano zalogo kostnega mozga, še posebej pri tistih v napredovalem obdobju HIV bolezni. Hematološke parametre je torej potrebno pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Trizivir skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.3). Ti hematološki učinki se navadno ne pojavijo prej kot po štirih do šestih tednih zdravljenja. Pri bolnikih z napredovalo simptomatsko HIV boleznijo je priporočljivo, da se krvne preiskave v prvih treh mesecih zdravljenja opravljajo vsaj vsaka dva tedna, pozneje pa najmanj enkrat na mesec.

Pri bolnikih v zgodnjem obdobju HIV bolezni, so neželeni hematološki učinki redki. Odvisno od splošnega stanja bolnika se lahko krvne preiskave opravljajo tudi redkeje, na primer od enkrat mesečno do enkrat na tri mesece. Če se med zdravljenjem z zdravilom Trizivir pojavi huda anemija ali supresija kostnega mozga, bo verjetno potrebno odmerek zidovudina dodatno prilagoditi. Enako velja za bolnike, ki imajo kostni mozeg prizadet že pred začetkom zdravljenja, npr. hemoglobin < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ali število nevtrofilcev < $1,0 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.2). Ker z zdravilom Trizivir prilagajanje odmerka posamezne učinkovine ni možno, je potrebno uporabiti zidovudin, abakavir in lamivudin kot samostojna zdravila. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom so bili primeri pankreatitisa redki. Vendar ni pojasnjeno, če so bili ti primeri posledica zdravljenja s temi zdravili ali posledica osnovne HIV bolezni. Če klinični znaki, simptomi ali laboratorijska odstopanja kažejo na možnost pankreatitisa, je potrebno zdravljenje z zdravilom Trizivir nemudoma prekiniti.

Bolezni jeter

V primeru sočasnega zdravljenja bolezni HIV in hepatitisa B z lamivudinom, so dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, na voljo v SmPC Zeffix.

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Trizivir pri bolnikih z znatnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali. Zdravilo Trizivir se ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Če pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B, zdravilo Trizivir ukinemo, je potrebno periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitvev lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa (glejte SmPC Zeffix).

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B ali C

Zaradi večjega tveganja za pojav anemije sočasne uporabe ribavirina in zidovudina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Otroci in mladostniki

Zaradi nezadostnih podatkov, uporaba zdravila Trizivir pri otrocih ali mladostnikih ni priporočljiva. V tej populaciji bolnikov je preobčutljivostne reakcije še posebej težko prepoznati.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Oportunistične okužbe

Bolnikom je potrebno pojasniti, da zdravilo Trizivir ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravilo okužbe z virusom HIV ne ozdravi, zato se še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti vezani na okužbo z virusom HIV. Bolniki morajo torej ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju na okužbo z virusom HIV vezanih bolezni.

Miokardni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med miokardnim infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so večinoma že imeli izkušnje z antiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih študij so pokazali omejeno število miokardnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih študij kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Ko predpisujete zdravilo Trizivir, poizkusite zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

Prenos

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Interakcije med zdravili

Do sedaj ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Trizivir, če se daje sočasno z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI) ali zaviralci proteaz (PI) (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Trizivir se ne sme jemati skupaj s katerimkoli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali z zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

Sočasni uporabi stavudina in zidovudina se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Trizivir vsebuje abakavir, lamivudin in zidovudin, zato je katerakoli interakcija, povezana s posamezno zdravilno učinkovino, relevantna tudi za zdravilo Trizivir. S kliničnimi študijami je bilo dokazano, da med abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Abakavir se presnavlja z UDP-glukuroniltransferaznimi (UGT) encimi in alkoholno dehidrogenazo; sočasna uporaba induktorjev ali zaviralcev encimov UGT ali s sestavinami, ki se izločajo z alkoholno dehidrogenazo, lahko spremeni izpostavljenost abakavirju. Zidovudin se primarno presnavlja z encimi UGT; sočasna uporaba induktorjev ali zaviralcev encimov UGT lahko spremeni izpostavljenost zidovudinu. Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posredujejo organski kationski prenašalci; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh prenašalcev ali z nefrotoksičnimi zdravili lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

Abakavir, lamivudin in zidovudin se s pomočjo encimov iz skupine citokrom P₄₅₀ (npr. CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6) znatneje ne presnavljajo, omenjenega encimskega sistema tudi ne zavirajo ali inducirajo. Torej obstaja le majhna možnost za interakcije s protiretrovirusnimi zaviralci proteaz, z nenukleozidi in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi iz skupine P₄₅₀.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Spodnji seznam ni izčrpen, temveč reprezentativen za raziskovane skupine.

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
didanozin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
didanozin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
didanozin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
stavudin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Kombinacija ni priporočljiva.
stavudin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
stavudin/zidovudin	In vitro antagonizem anti-HIV aktivnosti med stavudinom in zidovudinom bi lahko povzročil zmanjšano učinkovitost obeh zdravil.	
PROTIMIKROBNA ZDRAVILA		
atovakon/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana.
atovakon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
atovakon/zidovudin (750 mg dvakrat na dan s hrano/200 mg trikrat na dan)	zidovudin AUC ↑33% atovakon AUC ↔	
klaritromicin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Med uporabo zdravila Trizivir in uporabo klaritromicina morata miniti vsaj 2 uri.
klaritromicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
klaritromicin /zidovudin (500 mg dvakrat na dan/100 mg na 4 ure)	zidovudin AUC ↓12%	
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerjanja zdravila Trizivir ni potrebna, razen če ima bolnik okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2). Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično kontrolirati. Veliki odmerki trimetoprima/ sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso raziskani in se jim je treba izogibati.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/enkraten odmerek 300 mg)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje organskega kationskega prenašalca)	
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
ANTIMIKOTIKI		
flukonazol/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
flukonazol/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
flukonazol/zidovudin (400 mg enkrat na dan/200 mg trikrat na dan)	zidovudin AUC ↑74% (zavrtje UGT)	
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifampicin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
rifampicin/zidovudin (600mg enkrat na dan /200 mg trikrat na dan)	zidovudin AUC ↓48% (indukcija UGT)	
ANTIEPILEPTIKI		
fenobarbital/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	
fenitoin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije zidovudina preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov. Kontrolirajte koncentracijo fenitoina
fenitoin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
fenitoin/zidovudin	AUC fenitoina ↑↓	

valprojska kislina/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
valprojska kislina/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
valprojska kislina/zidovudin (250 mg ali 500 mg trikrat na dan/100 mg trikrat na dan)	zidovudin AUC ↑80% (zavrtje UGT)	
ANTIHIISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2)		
ranitidin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
ranitidin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
cimetidin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
CITOTOKSIČNA ZDRAVILA		
kladribin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekatere klinične ugotovitve potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
cimetidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
cimetidin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
OPIOIDI		
metadon/abakavir (40 to 90mg enkrat na dan, 14 dni/600mg enkratni odmerek, nato 600mg dvakrat na dan 14 dni)	abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35% metadon: CL/F ↑22%	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov prilagoditev odmerka metadona ni potrebna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
metadon/zidovudin (30 do 90 mg enkrat na dan/200 mg na 4 ure)	AUC zidovudina ↑43% AUC metadona ↔	
RETINOIDI		
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Možna interakcija preko skupne poti izločanja preko alkoholne dehidrogenaze.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
URIKOZURIKI		
probenecid/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
probenecid/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
probenecid/zidovudin (500 mg štirikrat na dan/2 mg/kg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑106% (zavrtje UGT)	
RAZNO		
etanol/abakavir (0.7 g/kg enkratni odmerek/600mg enkratni odmerek)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔ (zavrtje alhoholne dehidrogenaze)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
etanol/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
etanol/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	

Raztopina sorbitola (3,2 g , 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkratni odmerek lamivudina 300 mg peroralne raztopine lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Trizivir z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.
--------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Okrajšave: ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni pomembne spremembe, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času, Cmax = največja opažena koncentracija, CL/F = navidezni peroralni očistek

Opisano je bilo poslabšanje anemije zaradi ribavirina, če je bil zidovudin del sheme za zdravljenje HIV, čeprav natančni mehanizem tega ni razjasnjen. Sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje anemije (glejte poglavje 4.4).

Razmisliti je treba o zamenjavi zidovudina v shemi ART, če je ta že vpeljana. To je še posebej pomembno pri bolnikih, ki imajo anamnezo anemije, izzvane z zidovudinom.

Tveganje neželenih učinkov zidovudina lahko poveča tudi sočasno zdravljenje, zlasti akutno zdravljenje, s potencialno nefrotoksičnimi ali mielosupresivnimi zdravili (npr. sistemskim pentamidinom, dapsonom, pirimetaminom, kotrimoksazolom, amfotericinom, flucitozinom, ganciklovirjem, interferonom, vinkristinom, vinblastinom ali doksorubicinom) (glejte poglavje 4.8). Če je sočasno zdravljenje z zdravilom Trizivir in katerim od teh zdravil potrebno, je treba posebej paziti na spremljanje delovanja ledvic in hematoloških parametrov in v kolikor je potrebno, je treba odmerke enega ali več zdravil zmanjšati.

Maloštevilni podatki kliničnih preskušanj ne kažejo bistveno večjega tveganja neželenih učinkov zidovudina s kotrimoksazolom (glejte informacije o medsebojnem delovanju zgoraj glede lamivudina in kotrimoksazola), aerosoliziranim pentamidinom, pirimetaminom in aciklovirjem pri odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka. Podatkov o uporabi zdravila Trizivir med nosečnostjo ni. Zmerna količina podatkov o nosečnicah, ki so jemale individualno aktivno kombinacijo abakavirja, lamivudina in zidovudina (več kot 300 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju), niso pokazali malformacijske toksičnosti. Obsežni podatki o nosečnicah, ki so jemale lamivudin ali zidovudin, niso pokazali malformacijske toksičnosti (za vsakega več kot 3000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju, od tega več kot 2000 izidov po izpostavljenosti obema, lamivudinu in zidovudinu). Obstaja zmerna količina podatkov (več kot 600 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju), ki niso pokazali malformacijske toksičnosti za abakavir. Glede na omenjeno zmerno količino podatkov, malformacijsko tveganje pri ljudeh ni verjetno

Učinkovine zdravila Trizivir lahko inhibirajo replikacijo celične DNK, in zidovudin se je izkazal za transplacentalno karcinogenega v študijah na živalskih modelih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom, in prejemajo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, npr. zdravilo Trizivir, ter zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Moteno delovanje mitohondrijev

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom. (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Abakavir in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Abakavir se izloča v materino mleko tudi pri človeku.

Glede na podatke pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, je koncentracija lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. O varnosti abakavirja in lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Po uporabi enkratnega odmerka 200 mg zidovudina pri ženskah, okuženih s HIV, je bila povprečna koncentracija zidovudina v materinem mleku in serumu podobna.

Priporočljivo, da matere, ki so okužene z virusom HIV, v nobenem primeru ne dojijo in se tako izognejo možnosti za prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

V študijah na živalih niso ne za abakavir, ne za lamivudin, niti za zidovudin ugotovili, da bi kakorkoli vplivali na plodnost (glejte poglavje 5.3). Pri moških ni bilo ugotovljeno, da bi zidovudin vplival na število, morfologijo ali gibljivost semenčic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je potrebno upoštevati tako klinično stanje bolnika kot možne neželene učinke zdravila Trizivir.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O neželenih učinkih so poročali tako med zdravljenjem bolezni HIV z abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom posamezno kot tudi med zdravljenjem s kombinacijo vseh treh. Ker zdravilo Trizivir vsebuje abakavir, lamivudin in zidovudin, lahko pričakujemo neželene učinke, ki so vezani na te tri učinkovine.

Neželeni učinki v tabeli o katerih so poročali po jemanju posameznih učinkovin

Neželeni učinki, o katerih so poročali po uporabi abakavirja, lamivudina in zidovudina so predstavljene v tabeli 1. Navedene so glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000). Če se pojavi kateri koli od teh simptomov, je potrebno izključiti možnost preobčutljivostne reakcije.

Tabela 1: Neželeni učinki o katerih so poročali po jemanju posameznih učinkovin zdravila Trizivir

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
POMEMBNO: glede podatkov o preobčutljivosti na abakavir, glejte informacije spodaj v razdelku »Opis izbranih neželenih učinkov-Preobčutljivost na abakavir«		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	<i>Občasni:</i> nevtropenija, anemija (občasno obe hudi), trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> čista aplazija rdečih krvničk	<i>Pogosti:</i> anemija, nevtropenija in levkopenija <i>Občasni:</i> trombocitopenija in pancitopenija s hipoplazijo kostnega mozga <i>Redki:</i> čista aplazija rdečih krvničk <i>Zelo redki:</i> aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema		
<i>Pogosti:</i> preobčutljivost		
Presnovne in prehranske motnje		
<i>Pogosti:</i> anoreksija <i>Zelo redki:</i> laktacidoza	<i>Zelo redki:</i> laktacidoza	<i>Redki:</i> anoreksija, laktacidoza brez hipoksemije
Psihiatrične motnje		
		<i>Redki:</i> anksioznost, depresija
Bolezni živčevja		
<i>Pogosti:</i> glavobol	<i>Pogosti:</i> glavobol, nespečnost <i>Zelo redki:</i> periferna nevropatija (parestezije)	<i>Zelo pogosti:</i> glavobol <i>Pogosti:</i> omotica <i>Redki:</i> nespečnost, parestezija, somnolenca, zmanjšana sposobnost koncentracije, konvulzije
Srčne bolezni		
		<i>Redki:</i> kardiomiopatija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	<i>Pogosti:</i> kašelj, nazalni simptomi	<i>Občasni:</i> dispneja <i>Redki:</i> kašelj

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
Bolezni prebavil		
<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, driska <i>Redki:</i> pankreatitis	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, driska <i>Redki:</i> povečane vrednosti serumske amilaze, pankreatitis	<i>Zelo pogosti:</i> navzea <i>Pogosti:</i> bruhanje, abdominalna bolečina in driska <i>Občasni:</i> flatulenca <i>Redki:</i> pigmentacija ustne sluznice, motnje okusa, dispepsija, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
	<i>Občasni:</i> prehodno povečane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT) <i>Redki:</i> hepatitis	<i>Pogosti:</i> prehodno povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v krvi <i>Redki:</i> motnje v delovanju jeter, kot je huda hepatomegalija s steatozo
Bolezni kože in podkožja		
<i>Pogosti:</i> izpuščaj (brez sistemskih simptomov) <i>Zelo redki:</i> multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza	<i>Pogosti:</i> izpuščaj, alopecija	<i>Občasni:</i> izpuščaj in pruritus <i>Redki:</i> pigmentacija nohtov in kože, urtikarija ter znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	<i>Pogosti:</i> artralgiya, mišične motnje <i>Redki:</i> rabdomioliza	<i>Pogosti:</i> mialgija <i>Občasni:</i> miopatija
Bolezni sečil		
		<i>Redki:</i> spremenjena pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk		
		<i>Redki:</i> ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
<i>Pogosti:</i> povišana telesna temperatura, letargija, utrujenost	<i>Pogosti:</i> utrujenost, splošen občutek slabosti, povišana telesna temperatura	<i>Pogosti:</i> splošen občutek slabosti <i>Občasni:</i> povišana telesna temperatura, generalizirana bolečina in astenija <i>Redki:</i> mrazenje, bolečine v prsih in influenci podoben sindrom

Številni v tabeli navedeni neželeni učinki se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaj). Tako je potrebno bolnike s katerim koli od teh simptomov obravnavati resno in presoditi možnost preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4). Poročali so o zelo redkih primerih multiformnega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize, ko preobčutljivosti na abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takšnih primerih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir, trajno opustiti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi povezani s HSR so navedeni spodaj. Odkriti so bili bodisi med kliničnimi študijami ali med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. Znaki in simptomi, o katerih so poročali pri **vsaj 10 % bolnikov** s preobčutljivostno reakcijo, so navedeni v krepkem tisku.

Pri skoraj vseh bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami se kot del sindroma pojavi povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj (običajno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali povišane telesne temperature. Ostali ključni simptomi vključujejo prebavne, dihalne ali konstitucionalne simptome kot sta letargija in splošno slabo počutje.

<i>Koža</i>	izpuščaj (običajno makulopapulozen ali urtikarijski)
<i>Prebavila</i>	navzea, bruhanje, diareja, abdominalne bolečine , razjede v ustih
<i>Dihala</i>	dispneja, kašelj , vnetje žrela, respiratorni distresni sindrom pri odraslih, dihalna odpoved
<i>Drugo</i>	povišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Živčevje/psihijatrija</i>	glavobol , parestezija
<i>Hematologija</i>	limfopenija
<i>Jetra/pankreas</i>	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije , hepatitis, jetrna odpoved
<i>Mišično-skeletni sistem</i>	mialgija , redkeje mioliza, artralgijska, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
<i>Sečila</i>	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in so lahko življenjsko nevarni in v redkih primerih celo smrtni.

Pri ponovni uporabi abakavirja, po pojavu HSR na abakavir, se simptomi pojavijo hitro, že v nekaj urah. Pri takšni ponovitvi je bila HSR običajno hujša kot pri prvem pojavu in je lahko vključevala življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt. Podobne reakcije so se v redkih primerih pojavile po ponovni uporabi abakavirja pri bolnikih, ki so imeli pred prenehanjem zdravljenja z abakavirjem le enega od ključnih simptomov preobčutljivosti (glejte zgoraj); v zelo redkih primerih so se pojavile celo pri bolnikih, ki so ponovno začeli zdravljenje, ne da bi pred tem imeli kakšne simptome HSR (tj. pri bolnikih, za katere je pred tem veljalo, da prenesejo abakavir).

Hematološki neželeni učinki, povezani z zidovudinom

Anemija, nevtropenija in levkopenija so se pogosteje pojavile pri višjih odmerkih (1200 – 1500 mg/dan) in pri bolnikih v napredovalem obdobju bolezni (zlasti če so imeli že pred začetkom zdravljenja zmanjšano zalogo kostnega mozga), še posebej pa pri bolnikih, pri katerih je bilo število celic CD4 manjše od 100/mm³. Verjetno bo potrebno zmanjšati odmerke ali prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Zaradi anemije utegnejo biti potrebne transfuzije.

Incidenca nevtropenije je bila večja tudi pri bolnikih, pri katerih je bilo število nevtrofilcev ali koncentracija hemoglobina in vitamina B₁₂ v serumu nizka že pred začetkom zdravljenja z zidovudinom.

Laktacidoza

Pri uporabi zidovudina so poročali o primerih laktacidoze, včasih s smrtnim izidom, navadno v povezavi s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter (glejte poglavje 4.4).

Lipoatrofija

Zdravljenje z zidovudinom je povezano z izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazno na obrazu, udih in zadnjici. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Trizivir, je treba pogosto pregledovati in vprašati po znakih lipoatrofije. V primeru razvoja lipoatrofije se ne sme nadaljevati zdravljenja z zdravilom Trizivir (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Trizivir ni. Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka zidovudina ali lamivudina niso poročali o specifičnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali. V kliničnih študijah so bolniki prejeli abakavir bodisi v enkratnih odmerkih do 1200 mg bodisi v dnevni odmerkih do 1800 mg, pri čemer niso poročali o nobenih nepričakovanih neželenih učinkih. Učinki večjih odmerkov niso znani.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku redno preverjati znake toksičnosti

(glejte poglavje 4.8), ter po potrebi pričeti s standardnim podpornim zdravljenjem. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, čeprav tega niso preučevali. Kot kaže, imata hemodializa in peritonealna dializa omejen učinek na izločanje zidovudina, vendar pospešujeta izločanje glukuronidnega presnovka. Ni znano, če je abakavir možno odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

Antivirusna zdravila za sistemsko uporabo, antivirusna zdravila za zdravljenje HIV, kombinacije.
Oznaka ATC: J05AR04.

Mehanizem delovanja

Abakavir, lamivudin in zidovudin so nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) in so močni selektivni inhibitorji virusa HIV-1 in HIV-2. Vsa tri zdravila se dosledno presnavljajo z znotrajceličnimi kinazami v posamezen 5'-trifosfat (TP). Lamivudin-TP, karbovir-TP (aktivna trifosfatna oblika abakavirja) in zidovudin-TP so substrati za reverzno transkriptazo (RT) virusa HIV in tudi njeni kompetitivni inhibitorji. Glavni način njihovega protivirusnega delovanja je vključitev monofosfatne oblike v verigo virusne DNK, kar ima za posledico prekinitev verige. Abakavir, lamivudin in zidovudin trifosfati imajo občutno manjšo afiniteto do DNK polimeraz gostiteljske celice.

Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (prekušane učinkovine: abakavir, didanozin in nevirapin) niso zaznali *In vitro*. Antagonističnih učinkov z zidovudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (testirane učinkovine: didanozin in interferon- α) niso zaznali *In vitro*. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonistično v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, stavudinom ali tenofovirjem, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaz (PI) amprenavirjem.

Odpornost in vitro

Odpornost virusa HIV-1 proti lamivudinu obsega razvoj M184I ali pogosteje M184V aminokislinske spremembe blizu aktivnega mesta virusne RT.

In vitro so bili izolirani izolati virusa HIV-1 odporni na abakavir, ki so bili povezani s specifičnimi genotipskimi spremembami kodonskega področja (kodoni M184V, K65R, L74V in Y115F) RT. *In vitro* se virusna odpornost na abakavir razvije relativno počasi, pri čemer so potrebne večkratne mutacije za klinično pomembno povečanje EC₅₀ v primerjavi z divjim tipom virusa.

Odpornost in vivo (bolniki, ki še niso bili zdravljeni)

Pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so se zdravili s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vsebovalo lamivudin, sta se pojavili varianti M184V ali M184I. V ključnem kliničnem preskušanju z zdravilom Combivir (kombinacija lamivudina in zidovudina v fiksnem odmerku) pri večini bolnikov z virusnim neodzivom pri režimu, ki je vključeval abakavir, bodisi niso odkrili z NRTI povezanih sprememb od izhodišča (15 %) ali pa so odkrili le selekcijo M184V ali M184I (78 %). Celotna pogostnost selekcije M184V ali M184I je bila visoka (85 %), selekcije L74V, K65R in Y115F pa niso bile opažene (glejte tabelo). Ugotovljene so bile tudi mutacije timidinskih analogov (TAMs; "Thymidine analogue mutations"), ki so bile posledice selekcije z zidovudinom (ZDV) (8 %).

Zdravljenje	Abakavir + Combivir
Število oseb	282
Število virusnih neodzivov	43
Število genotipov med zdravljenjem	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs ¹	3 (8 %)

1. Število oseb z ≥ 1 mutacijo timidinskih analogov.

Če so timidinski analogi povezani z abakavirjem, lahko pride do selekcije mutacij timidinskih analogov. V metaanalizi šestih kliničnih preskušanj pri režimu, ki je vseboval abakavir brez zidovudina (0/127), selekcije mutacij timidinskih analogov niso ugotovili, ugotovili pa so jo pri režimih, ki so vsebovali abakavir in timidinski analog zidovudin (22/86, 26 %). Poleg tega so ugotovili, da je bila selekcija L74V in K65R zmanjšana pri sočasni uporabi z ZDV (K65R: brez ZDV: 13/127, 10 %; z ZDV: 1/86, 1 %; L74V: brez ZDV: 51/127, 40 %; z ZDV: 2/86, 2 %).

Odpornost in vivo (bolniki, ki so že bili zdravljeni)

Pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so se zdravili s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vsebovalo lamivudin, sta se pojavili varianti M184V ali M184I, ki sta povzročili visoko stopnjo odpornosti proti lamivudinu. *In vitro* pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub pojavu variante M184V lahko zagotovi nadaljnje protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub pojavu mutacije M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo. Podobno tudi prisotnost mutacij timidinskih analogov povzroči odpornost proti ZDV.

Pri kliničnih izolatih bolnikov z nenadzorovano replikacijo virusa, ki so bili predhodno zdravljeni z nukleozidnimi zaviralci in so odporni na druge nukleozidne zaviralce, so dokazali klinično pomembno zmanjšanje občutljivosti za abakavir. V metaanalizi petih kliničnih preskušanj, v katerih je bil abakavir dodan 166 osebam zaradi stopnjevanja zdravljenja, je 123 oseb (74 %) imelo M184V/I, 50 oseb (30 %) T215Y/F, 45 oseb (27 %) M41L, 30 oseb (18 %) K70R in 25 oseb (15 %) D67N. K65R ni bila prisotna, L74V in Y115F pa sta bili občasni (≤ 3 %). Model logistične regresije prediktivne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA [vRNA], število CD4+ celic, število in trajanje predhodnih protiretrovirusnih zdravljenj) je pokazal, da je bila prisotnost 3 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti NRTI, povezana z zmanjšanjem odziva v 4. tednu ($p = 0,015$), prisotnost 4 ali več mutacij pa v povprečju v 24. tednu ($p \leq 0,012$). Poleg tega je sta insercijski kompleks na mestu 69 ali mutacija Q151M, običajno ugotovljena v kombinaciji z A62V, V75I, F77L in F116Y, povzročila visoko stopnjo odpornosti proti abakavirju.

Izhodišče Mutacija reverzne transkriptaze	4. teden (n = 166)		
	n	Mediana sprememba vRNA (log ₁₀ c/ml)	Odstotek z < 400 kopij/ml vRNA
Brez	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Katerakoli ena mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Katerikoli dve mutaciji, povezani z NRTI	22	-0,82	32 %
Katerekoli tri mutacije, povezane z NRTI	19	-0,30	5 %
Štiri ali več mutacij, povezanih z NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotipska odpornost in navzkrižna odpornost: Za fenotipsko odpornost proti abakavirju je potrebna mutacija M184V in še vsaj ena z abakavirjem povzročena mutacija ali mutacija M184V z večkratnimi mutacijami timidinskih analogov. Fenotipska navzkrižna odpornost proti drugim NRTI je v prisotnosti samo M184V ali samo M184I mutacije omejena. Zidovudin, didanozin, stavudin in tenofovir ohranijo protiretrovirusno delovanje proti takšnim variantam virusa HIV-1. Vendar prisotnost M184V s K65R povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, tenofovirjem, didanozinom in lamivudinom ter prisotnost M184V z L74V povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, didanozinom in lamivudinom. Prisotnost M184V z Y115F povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem in lamivudinom. Za ustrezno uporabo abakavirja je potrebno upoštevati trenutno veljavne algoritme odpornosti.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem, lamivudinom ali zidovudinom in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin, npr. zaviralci proteaz (PI) ali nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), je malo verjetna.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, primerjali kombinacijo abakavir, lamivudin in zidovudin s kombinacijo indinavir, lamivudin in zidovudin. Zaradi visokega odstotka prezgodnjih prekinitev zdravljenja (pri 42 % bolnikov je bilo randomizirano zdravljenje prekinjeno v 48. tednu) v 48. tednu ni bilo mogoče sprejeti dokončnih zaključkov o ekvivalentnosti obeh zdravljenj. Čeprav je bil pri kombinaciji z abakavirjem opažen podoben protivirusni učinek kot pri kombinaciji z indinavirjem, pa se, upoštevajoč odstotek bolnikov z nedokazljivo virusno obremenitvijo (≤ 400 kopij/ml; analiza vključenih bolnikov (ITT): 47 % pri kombinaciji z abakavirjem versus 49 % pri kombinaciji z indinavirjem; analiza zdravljenih bolnikov (AT): 86 % pri kombinaciji z abakavirjem versus 94 % pri kombinaciji z indinavirjem), rezultati nagibajo v korist kombinacije z indinavirjem, še zlasti v podskupini bolnikov z visoko virusno obremenitvijo (> 100.000 kopij/ml v izhodišču; ITT: 46 % pri kombinaciji z abakavirjem versus 55 % pri kombinaciji z indinavirjem; AT: 84 % pri kombinaciji z abakavirjem versus 93 % pri kombinaciji z indinavirjem).

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje, ki so ga izvedli pri 1147 bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi

zdravili. Primerjalo je 3 sheme zdravljenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV), ZDV/3TC/EFV in ZDV/3TC/ABC. Po povprečno 32 tednih spremljanja se je izkazalo, da je bilo zdravljenje v skupini s tremi nukleozidi ZDV/3TC/ABC virološko manj uspešno kot zdravljenje v drugih dveh skupinah, in sicer ne glede na izhodiščno virusno breme (< ali > 100.000 kopij/ml). Virološki neuspeh (HIV RNA > 200 kopij/ml) je bil opažen pri 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 16 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV in 13 % oseb, ki so prejemale 4 zdravila. V 48. tednu je HIV RNA < 50 kopij/ml imelo 63 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 80 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV in 86 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV. V tem času je študijski odbor za spremljanje podatkov o varnosti zaradi visokega odstotka bolnikov z virološkim neuspehom prekinil zdravljenje v skupini, ki je prejemale ZDV/3TC/ABC. Preostali dve skupini sta nadaljevali s slepim zdravljenjem. Po povprečno 144 tednih spremljanja je bil virološki neuspeh opažen pri 25 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV, in 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV. Čas do prvega pojava virološkega neuspeha se med obema skupinama ni pomembneje razlikoval ($p = 0,73$, log-rank test). V tej študiji dodatek ABC k shemi ZDV/3TC/EFV ni pomembneje izboljšal učinkovitosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virološki neuspeh (HIV RNA > 200 kopij/ml)	32 tednov	26 %	16 %	13 %
	144 tednov	-	26 %	25 %
Virološki uspeh (48 tednov HIV RNA < 50 kopij/ml)		63 %	80 %	86 %

V manjši odprti pilotski študiji pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so se zdravili s kombinacijo abakavir, lamivudin, zidovudin in efavirenz, je bil po 24 tednih zdravljenja odstotek bolnikov z nedokazljivo virusno obremenitvijo (< 400 kopij/ml) približno 90 %, od tega je 80 % bolnikov imelo < 50 kopij/ml.

Trenutno ni podatkov o uporabnosti zdravila Trizivir pri bolnikih, ki so bili predhodno intenzivno zdravljeni, pri bolnikih pri katerih so bila druga zdravljenja neuspešna, ali pri bolnikih z napredovalo boleznijo (CD4 celice < 50 celic/mm³).

Stopnja koristnosti te kombinacije nukleozidov pri predhodno intenzivno zdravljenih bolnikih je odvisna od vrste in trajanja predhodnega zdravljenja, ki je lahko povzročilo selekcijo HIV-1 variant z navzkrižno rezistenco na abakavir, lamivudin ali zidovudin.

Do sedaj ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Trizivir, če se daje sočasno z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI) ali zaviralci proteaz (PI).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se abakavir, lamivudin in zidovudin iz prebavil hitro in dobro absorbirajo. Pri odraslih znaša absolutna biološka uporabnost peroralnega abakavirja približno 83 %, peroralnega lamivudina približno 80 – 85 % in peroralnega zidovudina približno 60 – 70 %.

V farmakokinetični študiji, ki je vključevala z virusom HIV-1 okužene bolnike, so bili farmakokinetični parametri v stanju ravnotežja za abakavir, lamivudin in zidovudin podobni tako po jemanju zdravila Trizivir samega kot po jemanju kombinirane tablete lamivudin/zidovudin v kombinaciji z abakavirjem, in prav tako podobni vrednostim, ki so bile pridobljene v bioekvivalenčni študiji z zdravilom Trizivir pri zdravih prostovoljcih.

Zdravilo Trizivir so v raziskavi bioekvivalentnosti primerjali s 300 mg odmerkom abakavirja, 150 mg

odmerkom lamivudina in 300 mg odmerkom zidovudina, ki so bili vzeti skupaj. Prav tako so proučevali učinek hrane na hitrost in obseg absorpcije. Izkazalo se je, da je zdravilo Trizivir glede na $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} bioekvivalenten 300 mg odmerku abakavirja, 150 mg odmerku lamivudina in 300 mg odmerku zidovudina, ki so dani v obliki ločenih tablet. Hrana je zmanjšala hitrost absorpcije zdravila Trizivir (rahlo zmanjšana C_{max} (srednja vrednost 18 – 32 %) in povečan t_{max} (približno 1 ura)), vendar pa na obseg absorpcije ($AUC_{0-\infty}$) ni vplivala. Te spremembe se ne smatrajo kot klinično pomembne, zato pri dajanju zdravila Trizivir ni priporočil o omejitvah pri uživanju hrane.

Pri terapevtskih odmerkih (ena tableta zdravila Trizivir dvakrat dnevno) so bile pri bolnikih srednje C_{max} v ravnotežnem stanju: za abakavir 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), za lamivudin 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) in za zidovudin 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %). Ustreznih vrednosti C_{min} za abakavir ni bilo mogoče ugotoviti, C_{min} lamivudina je bila 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %), C_{min} zidovudina pa 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %). Preko 12 urnega odmernega intervala je srednja AUC abakavirja znašala 6,39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %), lamivudina 5,73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %) in zidovudina 1,50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (47 %).

Opazili so zmeren porast C_{max} (28 %) zidovudina, če so ga dajali skupaj z lamivudinom, vendar se celotna izpostavljenost (AUC) ni signifikantno spremenila. Zidovudin ne vpliva na farmakokinetične lastnosti lamivudina. Opazili so vpliv abakavirja na zidovudin (C_{max} se je zmanjšala za 20 %) in na lamivudin (C_{max} se je zmanjšala za 35 %).

Porazdelitev

Študije z intravensko aplikacijo abakavirja, lamivudina in zidovudina so pokazale, da znaša srednji navidezni volumen porazdelitve 0,8 l/kg za abakavir, 1,3 l/kg za lamivudin oziroma 1,6 l/kg za zidovudin. Lamivudin izkazuje linearno farmakokinetiko v terapevtskem razponu odmerjanja in se le omejeno veže na glavni plazemski protein albumin (< 36 % serumskega albumina *in vitro*). Obseg vezave na plazemske proteine znaša pri zidovudinu od 34 do 38 %. Študije vezave na plazemske proteine *in vitro* kažejo, da se abakavir pri terapevtskih koncentracijah le malo do zmerno (~ 49 %) veže na humane plazemske proteine. To kaže na majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemskih proteinih.

Interakcije, ki bi obsegale izpodrivanje z vezavnih mest pri zdravilu Trizivir niso pričakovane.

Podatki kažejo, da abakavir, lamivudin in zidovudin prehajajo v centralni živčni sistem (CŽS) in dosežejo cerebrospinalno tekočino (CST). Srednje vrednosti razmerja koncentracij CST/serum lamivudina in zidovudina so znašale približno 0,12 za lamivudin oziroma 0,5 za zidovudin, 2 do 4 ure po peroralni aplikaciji. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Študije z abakavirjem so pokazale razmerje AUC med CST in plazmo med 30 do 44 %. Če se je abakavir dajal v odmerku 600 mg dvakrat dnevno, so bile opažene največje koncentracije katerih vrednosti so bile 9-krat večje od IC_{50} abakavirja (0,08 $\mu\text{g/ml}$ ali 0,26 μM).

Biotransformacija

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (5 do 10 %) in majhne vezave na plazemske proteine.

Zidovudin 5'-glukuronid je glavni presnovek zidovudina v plazmi in v urinu, nanj odpade približno 50 – 80 % apliciranega odmerka, ki se izloči preko ledvic. 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT) so identificirali kot presnovek zidovudina, ki se tvori po intravenski aplikaciji.

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se v nespremenjeni obliki izloči preko ledvic. Pri človeku se abakavir v glavnem presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuronidacijo, pri čemer nastane 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki predstavljata približno 66 % odmerka, ki se izloči z urinom.

Izločanje

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Raziskave pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≤ 50 ml/min je potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

V raziskavah z intravenskim zidovudinom je bila njegova srednji končni razpolovni čas v plazmi 1,1 ure, srednji systemski očistek pa 1,6 l/h/kg. Ledvični očistek zidovudina ocenjujejo na 0,34 l/h/kg, kar kaže na glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo v ledvicah. Pri bolnikih z napredovalo odpovedjo ledvic so koncentracije zidovudina povišane.

Srednji razpolovni čas abakavirja znaša približno 1,5 ure. Po večkratnih peroralnih odmerkih po 300 mg dvakrat dnevno ne prihaja do pomembnega kopičenja abakavirja. Izločanje abakavirja poteka preko presnove v jetrih, presnovki pa se nato pretežno izločijo z urinom. Približno 83 % prejetega odmerka abakavirja se izloči v obliki presnovkov ali v nespremenjeni obliki z urinom, ostanek se izloči z blatom.

Posebne populacije bolnikov

Jetrna okvara

Farmakokinetični podatki za abakavir, lamivudin in zidovudin so bili pridobljeni posamezno. Skopi podatki pri bolnikih s cirozo kažejo, da lahko manjši obseg glukuronidacije pri bolnikih z jetrno okvaro privede do kopičenja zidovudina. Podatki pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva.

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih. Farmakokinetične lastnosti abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6), ki so dobili abakavir v enkratnem odmerku 600 mg. V območju 10,4 do 54,8 ug.h/ml je bila srednja vrednost AUC 24,1 ug.h/ml. Rezultati so pokazali, da je bila AUC abakavirja povečana v povprečju za 1,89-krat [1,32; 2,70]; 90 % interval zaupanja, eliminacijski razpolovni čas pa v povprečju za 1,58-krat [1,22; 2,04]; 90 % interval zaupanja. Ker je pri bolnikih z blago jetrno okvaro izpostavljenost abakavirju precej variabilna, pri tej populaciji bolnikov ne moremo podati dokončnih priporočil glede zmanjšanja odmerka. Na podlagi podatkov pridobljenih za abakavir se zdravilo Trizivir ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

Okvara ledvic

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost systemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Raziskave pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina.

V raziskavah z intravenskim zidovudinom je bila njegova srednji končni razpolovni čas v plazmi 1,1 ure, srednji systemski očistek pa 1,6 l/h/kg. Ledvični očistek zidovudina ocenjujejo na 0,34 l/h/kg, kar kaže na glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo v ledvicah. Pri bolnikih z napredovalo odpovedjo ledvic so koncentracije zidovudina povišane.

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih s terminalnim stadijem ledvične bolezni je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, zato pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic odmerkov ni potrebno prilagajati.

Ker bo verjetno potrebno odmerki lamivudina in zidovudina prilagoditi, je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek ≤ 50 ml/min) priporočljivo uporabljati abakavir, lamivudin in zidovudin kot samostojna zdravila. Trizivir je kontraindiciran pri bolnikih s terminalnim stadijem ledvične bolezni (glejte poglavje 4.3).

Starostniki

Za bolnike, starejše od 65 let, podatki o farmakokinetiki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatkov o zdravljenju živali s kombinacijo abakavir, lamivudin in zidovudin ni. Klinično pomembni toksikološki učinki teh treh učinkovin so anemija, nevtropenija in levkopenija.

Mutagenost in karcinogenost

Abakavir, lamivudin ali zidovudin v poskusih z bakterijami niso pokazali mutagenosti, vendar, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, inhibirajo replikacijo celične DNK v *in vitro* testih na celicah sesalcev, kot so celice mišjega limfoma.

Lamivudin pri odmerkih, ki so dali 40- do 50-krat večje plazemske koncentracije od terapevtskih, *in vivo* ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja. Zidovudin, v ponavljajočih odmerkih peroralno apliciran mišim in podganam v okviru mikronukleusnega testa, je imel klastogene učinke. Pri bolnikih z AIDS-om, ki se zdravijo z zidovudinom, so v limfocitih iz periferne krvi opazili večje število lomov kromosomov.

Pilotna raziskava je pokazala, da se zidovudin vgradi v jedro DNA levkocitov pri odraslih, vključno pri nosečnicah, ki jemljejo zidovudin za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 ali za preprečitev prenosa virusa z matere na otroka. Zidovudin se je vgradil tudi v DNA levkocitov iz popkovnice otrok, katerih matere so zdravili z zidovudinom. V raziskavah genotoksičnosti preko placent so na opicah primerjali zidovudin sam s kombinacijo zidovudina in lamivudina v odmerkih, kakršnim so izpostavljeni ljudje. Raziskava je pokazala, da je pri fetusih, ki so bili *in utero* izpostavljeni kombinaciji prišlo do obširne vgraditve nukleozidnih analogov DNA v več organov fetusa in večjega skrajšanja telomer, kot pri tistih, ki so bili izpostavljeni samo zidovudinu. Klinični pomen tega odkritja še ni pojasnjen.

Abakavir ima šibek potencial, da pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* povzroča poškodbo kromosomov, zato je potrebno pretehtati med kakršnim koli možnim tveganjem pri človeku in pričakovanimi koristi zdravljenja.

Morebitnega karcinogenega potenciala kombinacije abakavir, lamivudin in zidovudin še niso proučili. V raziskavah karcinogenosti dolgoročne peroralne uporabe pri podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala. V raziskavah karcinogenosti peroralne uporabe zidovudina na miših in podganah so opazili pozni pojav tumorjev vaginalnega epitela. Nadaljnja raziskava intravaginalne karcinogenosti je potrdila hipotezo, da so vaginalni tumorji posledica dolgoročne lokalne izpostavljenosti vaginalnega epitela samic glodalcev visokim koncentracijam nemetaboliziranega zidovudina v urinu. Pri obeh vrstah živali obeh spolov niso opazili drugih z zidovudinom povezanih tumorjev.

Razen tega so na miših izvedli še dve raziskavi transplacentalne karcinogenosti. V prvi raziskavi, ki jo je izvedel ameriški Nacionalni inštitut za rakave bolezni so brejim mišim od 12. do 18. dne brejosti dajali maksimalne tolerabilne odmerke zidovudina. Eno leto po kotitvi je pri tistem delu podmladka, ki je bil izpostavljen največjim odmerkom (420 mg/kg/končne telesne teže ob skotitvi), prišlo do pogostejšega pojava tumorjev na pljučih, jetrih in ženskih reproduktivnih organih.

V drugi raziskavi so mišim v obdobju 24 mesecev dajali zidovudin v odmerkih po 40 mg/kg, s

prenatalnim začetkom izpostavljenosti od 10. dne starosti zarodka dalje. Edine posledice uživanja zdravila so bili pozno nastali tumorji vaginalnega epitela, ki so se pojavljali približno enako pogosto in ob enakem času kot tumorji v standardni raziskavi peroralne karcinogenosti. Tako druga raziskava ni pokazala, da bi zidovudin deloval kot transplacentalni karcinogen.

Sklepajo, da predstavlja povečanje pojavnosti tumorjev v prvi raziskavi o transplacentalni karcinogenosti hipotetično tveganje, ki ga je potrebno pretehtati v razmerju do dokazane terapevtske koristi. Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pogostnost pojava malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na prepucialnih žlezah, pri samicah obeh vrst pa na žlezah klitorisa, pri podganah so se pri samcih pojavljali na ščitnici, pri samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, bezgavkah in v podkožju.

Do večine omenjenih tumorjev je prišlo pri dajanju najvišjih odmerkov abakavirja, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucialnih žlezah, ki se je pri miših pojavil pri odmerku 110 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost, ki na miših in podganah ni imela še nobenega karcinogenega učinka, je bila ekvivalentna 3-kratni oziroma 7-kratni sistemske izpostavljenosti med zdravljenjem človeka.

Ker klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana, ti podatki kažejo na to, da pri človeku potencialna klinična korist prevlada nad tveganjem zaradi karcinogenosti.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Toksikološke študije so pokazale, da je abakavir povečal težo jeter pri podganah in opicah. Klinični pomen tega podatka ni znan. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Prav tako pri človeku niso opazili avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Pri miših in podganah so po dvoletnem dajanju abakavirja opazili blago degeneracijo miokarda. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne 7-kratni do 24-kratni sistemske izpostavljenosti, kakršna se pričakuje pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V raziskavah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, obstajajo pa indikacije za povečano embrionalno smrtnost kuncev in to že pri relativno nizkih sistemskih izpostavljenostih, ki so primerljive doseženim pri ljudeh. Pri podganah podobnega učinka niso opazili, tudi pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti ne.

Zidovudin je imel na obe vrsti živali podoben učinek, vendar le pri izredno visoki sistemski izpostavljenosti učinkovini. Pri odmerkih, ki so za brejo podgano toksični je v fazi organogeneze zidovudin povzročil porast incidence malformacij, pri nižjih odmerkih pa pri zarodkih niso opazili nobenih nenormalnosti.

Abakavir je pokazal embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Med drugim so pri njih ugotovili zmanjšanje teže fetusov, edem fetusov, porast skeletnih sprememb/malformacij, zgodnje intrauterine pogine in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti se zaključki o teratogenem potencialu abakavirja ne morejo podati.

Študija plodnosti pri podganah je pokazala, da abakavir ne vpliva na plodnost samcev ali samic. Prav tako niti lamivudin niti zidovudin nista vplivala na plodnost. Ni bilo dokazano, da bi zidovudin vplival na število, morfologijo ali gibljivost semenčic pri moškem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Mikrokristalna celuloza,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
magnezijev stearat.

Obloga tablete:

Opadry Green 03B11434, ki vsebuje: hipromelozo, titanov dioksid, makrogol, indigotin, rumeni železov oksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Trizivir so na voljo v neprosojnih PCTFE /PVC-Al pretisnih omotih ali v za otroke varnih PVC/PCTFE/PVC-Al/papir pretisnih omotih s 60 tabletami ali v za otroke varnih plastenkah iz HDPE, ki vsebujejo 60 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/156/002 – PCTFE/PVC-Al pretisni omot (60 tablet)

EU/1/00/156/003 – Plastenka (60 tablet)

EU/1/00/156/004 - PVC/PCTFE/PVC-Al/papir pretisni omot (60 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 2. januar 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 2. januar 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO RABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Glaxo Operations UK Ltd, (trži Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG 12 0DJ, Velika Britanija

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganj**

EU RMP za zdravila z abakavirjem (ABC) (Ziagen, Kivexa in Trizivir) vključuje naslednji načrt za zmanjšanje tveganja v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami na abakavir, ki so pomembno ugotovljeno tveganje:

Skrbi glede varnosti	Preobčutljivost na ABC (vključno s tveganjem za zmanjšano klinično pozornost na preobčutljivostne reakcije na ABC po presejanju HLA-B*5701).
Rutinske aktivnosti za zmanjšanje tveganja	EU SPC vsebuje podrobne informacije in nasvete v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami na ABC
Dodatna aktivnost za zmanjšanje tveganja	Cilj in utemeljitev: Povečanje razumevanja in ozaveščenosti o preobčutljivostnih reakcijah na ABC.
	Predlagani ukrepi: Zagotovitev posodobljenih izobraževalnih gradiv o preobčutljivostnih reakcijah na ABC za zdravnike v državah, v katerih ima imetnik dovoljenja za promet dovoljenje za promet z ABC.
	Merila, ki jih je treba uporabiti za preverjanje uspeha predlagane aktivnosti za zmanjšanje tveganja: Implementiranje izobraževalnega programa bo nadziral imetnik dovoljenja za promet z revizijami.
	Predlagano obdobje za pregled: Gradiva bodo pregledana letno.

Izobraževalni program o preobčutljivostnih reakcijah na ABC je že udejanjen od prve odobritve ABC kot zdravila z eno učinkovino, ZIAGEN (ZDA, december 1998, EU julij 1999).

Ključni elementi, vključeni v izobraževalno gradivo za povečanje razumevanja in ozaveščenosti o preobčutljivostnih reakcijah na ABC in razširitev informacij, ki so že vključene v trenutno odobreni SPC za EU:

1. Diagnoza preobčutljivostne reakcije na abakavir

Glavni simptomi, povezani s preobčutljivostnimi reakcijami na ABC so povišana telesna temperatura (~80 %), izpuščaj (~70 %), gastrointestinalni simptomi (> 50 %), npr. navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska, splošno slabo počutje, utrujenost in glavobol (~50 %) in drugi simptomi (~30 %), npr. simptomi s strani dihal, sluznic in kostno-mišični simptomi.

Na podlagi omenjenega je treba bolnikom naročiti, naj se takoj posvetujejo s svojim zdravnikom, da bodo ugotovili, ali morajo prenehati jemati abakavir, če:

- se pojavi izpuščaj na koži; ALI
- če se pojavi 1 ali več simptomov iz vsaj 2 od naslednjih skupin:
 - povišana telesna temperatura
 - težko dihanje, vnetje žrela ali kašelj
 - navzea ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
 - izredna utrujenost ali bolečnost ali splošno slabo počutje

2. Farmakogenetsko testiranje

HLA-B*5701 je edini ugotovljeni farmakogenetski označevalec, ki je dosledno povezan s klinično diagnozo preobčutljivostnih reakcij na ABC. Toda nekateri bolniki s sumom na preobčutljivostno reakcijo na ABC so lahko brez alela HLA-B*5701.

Pred začetkom uvedbe zdravljenja z abakavirjem, morajo zdravniki izvesti presejanje za HLA-B*5701. Status HLA-B*5701 je vedno treba dokumentirati in ga pred začetkom zdravljenja pojasniti bolniku. Klinična diagnoza suma na preobčutljivost na ABC ostaja temelj za klinično odločanje. Presejanje HLA-B*5701 glede tveganja za preobčutljivost na ABC ne sme pri osebah, ki prejemajo ABC, nikdar biti nadomestilo za ustrezno klinično pozornost in vodenje bolnika. Če preobčutljivosti na ABC ni mogoče izključiti, je treba ABC trajno prenehati uporabljati, ne glede na rezultate presejanja za HLA-B*5701. Tudi pri bolnikih, ki nimajo znanega statusa HLA-B*5701 in so v preteklosti prenašali abakavir, je priporočljivo izvesti presejanje pred ponovno uvedbo zdravljenja z abakavirjem.

3. Obvladovanje preobčutljivostnih reakcij na ABC

Ne glede na status HLA-B*5701, morajo bolniki, pri katerih je ugotovljena preobčutljivostna reakcija, nemudoma prenehati z jemanjem abakavirja. Simptomi se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z ABC, a se po navadi pojavijo v prvih 6 tednih zdravljenja. Če se s prenehanjem zdravljenja z abakavirjem po pojavu preobčutljivosti odlaša, lahko pride do takojšnje in življenjsko nevarne reakcije. Po prekinitvi zdravljenja z abakavirjem, je treba simptome reakcije obravnavati v skladu z lokalnimi standardi oskrbe. Ponovna uporaba ("rechallenge") lahko povzroči hitrejšo in hujšo reakcijo, ki je lahko smrtna. Ponovna uporaba oz. provokacijsko testiranje je zato kontraindicirano.

4. Študije primerov preobčutljivosti

Izobraževalno gradivo vključuje 3 modelne študije primerov za prikaz različnih kliničnih scenarijev in njihovega obvladovanja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLICA ZA PRETISNE OMOTE S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmsko obložene tablete
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje:
abakavir 300 mg (kot sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Odtrgajte priloženo opozorilno kartico, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.

OPOZORILO! V primeru kakršnih koli znakov, ki spominjajo na preobčutljivostne reakcije se NEMUDOMA obrnite na svojega zdravnika.

“**Povlecite tukaj**” (s pritrjeno opozorilno kartico)

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trizivir

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI****1. IME ZDRAVILA**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmsko obložene tablete
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. NAVEDBA ENE ZDRAVILNE UČINKOVINE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje:
abakavir 300 mg (kot sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Odtrgajte priloženo opozorilno kartico, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.

OPOZORILO! V primeru kakršnih koli znakov, ki spominjajo na preobčutljivostne reakcije se NEMUDOMA obrnite na svojega zdravnika.

“**Povlecite tukaj**” (s pritrjeno opozorilno kartico)

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/156/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

trizivir

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO S 60 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmsko obložene tablete
abakavir/lamivudin/zidovudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje:
abakavir 300 mg (kot sulfat)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/156/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

OPOZORILNA KARTICA ZA TRIZIVIR TABLETE
(pakiranje v pretisnem omotu in platenki)

STRAN 1

POMEMBNO – OPOZORILNA KARTICA
TRIZIVIR (abakavirjev sulfat / lamivudin / zidovudin) tablete
To kartico imejte vedno pri sebi!

Ker zdravilo Trizivir vsebuje abakavir, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravilo Trizivir, pojavi preobčutljivostna reakcija (huda alergijska reakcija), ki **lahko ogrozi življenje**, če se zdravljenje z zdravilom Trizivir nadaljuje. **NEMUDOMA SE POSVETUJTE S SVOJIM ZDRAVNIKOM, če morate prenehati z jemanjem zdravila Trizivir v primeru da:**

- 1) **opazite kožni izpuščaj ALI**
- 2) **opazite enega ali več simptomov iz vsaj DVEH naslednjih skupin:**
 - povišana telesna temperatura
 - zasoplost, boleče žrelo ali kašelj
 - siljenje na bruhanje ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
 - huda utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje

Če ste zdravilo Trizivir prenehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, **NE SMETE NIKOLI VEČ VZETI** zdravila Trizivir ali katerega koli zdravila, ki vsebuje abakavir (**Kivexa, Ziagen ali Triumeq**), ker lahko **v nekaj urah** pride do smrtno nevarnega znižanja krvnega tlaka ali smrti.

(glej hrbtno stran kartice)

STRAN 2

Če mislite, da imate preobčutljivostno reakcijo na zdravilo Trizivir, se morate nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom. Spodaj si zapišite podatke o svojem zdravniku:

Zdravnik:

Tel. št.:

Če vaš zdravnik ni dosegljiv, morate nujno poiskati zdravniško pomoč drugje (npr. na urgentnem oddelku najbližje bolnišnice).

Če imate kakršno koli pomembnejše vprašanje o zdravilu Trizivir se lahko obrnete na: (vpisati naziv in tel. št. lokalnega predstavništva podjetja)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmsko obložene tablete *abakavir/lamivudin/zidovudin*

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- **Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.**

POMEMBNO – Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Trizivir vsebuje abakavir (ki je tudi zdravilna učinkovina v zdravilih kot so **Kivexa**, **Triumeq** in **Ziagen**). Nekaterim bolnikom, ki jemljejo abakavir, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je lahko življenjsko nevarna, če še naprej jemljejo zdravila, ki vsebujejo abakavir.

Natančno preberite vse informacije v okviru "Preobčutljivostne reakcije" v poglavju 4.

Pakiranje zdravila Trizivir vsebuje **opozorilno kartico** kot opozorilo o preobčutljivosti na abakavir za vas in medicinsko osebje. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trizivir in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trizivir
3. Kako jemati zdravilo Trizivir
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trizivir
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trizivir in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trizivir se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih.

Zdravilo Trizivir vsebuje tri zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV: abakavir, lamivudin in zidovudin. Vse te učinkovine spadajo v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *zaviralci nukleotidne in nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji)*.

Zdravilo Trizivir pomaga, da je vaše stanje pod nadzorom. Zdravilo Trizivir ne zdravi okužbe s HIV, temveč zmanjša število virusov v telesu in njihovo število ohranja majhno. To pomaga vašemu telesu, da poveča število celic CD4 v krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, pomembnih za premagovanje okužb.

Na zdravilo Trizivir se ne odzovejo vsi ljudje enako. Zdravnik bo nadzoroval učinkovitost vašega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trizivir

Ne jemljite zdravila Trizivir:

- če ste **alergični** (*preobčutljivi*) na abakavir (ali katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje abakavir – **Kivexa, Triumeq ali Ziagen**), lamivudin ali zidovudin ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*).
Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4.
- če imate **hude težave z ledvicami**.
- če imate **zelo malo rdečih krvnih celic** (*anemijo*) **ali zelo malo belih krvnih celic** (*nevtropenijo*).
Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da kaj od tega velja za vas.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Trizivir

Nekatere prejemnike zdravila Trizivir bolj ogrožajo resni neželeni učinki. Zavedati se morate dodatnih tveganj:

- če imate zmerno ali hudo bolezen jeter,
- če ste kdaj imeli bolezen jeter, vključno s hepatitisom B ali C (če imate okužbo s hepatitisom B, ne nehajte jemati zdravila Trizivir brez posveta z zdravnikom, kajti hepatitis se lahko ponovi).
- če imate močno povečano telesno maso (zlasti če ste ženska).

Pred uporabo zdravila Trizivir se posvetujte z zdravnikom, če kaj od tega velja za vas. Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne kontrole, vključno s preiskavami krvi. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

Preobčutljivostne reakcije na abakavir

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija).

Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4 tega navodila.

Tveganje srčnega infarkta

Ne moremo izključiti, da bi bil abakavir povezan s povečanim tveganjem za srčni infarkt.

Če imate težave s srcem, kadite ali bolehate za boleznijo, ki povečuje tveganje za boleznj srca, kot je zvišan krvni tlak in sladkorna bolezen, to **povejte svojemu zdravniku**. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam ni tako naročil vaš zdravnik.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekaterim uporabnikom zdravila Trizivir se pojavijo druge motnje, ki so lahko resne. Poznati morate pomembne znake in simptome, na katere morate biti pozorni med jemanjem zdravila Trizivir.

Preberite informacije "Drugi možni neželeni učinki zdravila Trizivir" v poglavju 4 tega navodila.

Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnimi stiki z okuženo osebo ali z okuženo krvjo (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Druga zdravila in zdravilo Trizivir

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo; to velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravniku ali farmacevtu morate vedno povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Trizivir začnete jemati kakšno novo zdravilo.

Z zdravilom Trizivir ne smete uporabljati naslednjih zdravil:

- stavudina ali emtricitabina za zdravljenje **okužbe s HIV**,

- drugih zdravil, ki vsebujejo lamivudin, ki se uporablja za zdravljenje **okužbe s HIV** ali **okužbe s hepatitisom B**,
 - ribavirina ali injekcij ganciklovirja za zdravljenje **virusnih okužb**,
 - velikih odmerkov antibiotika **kotrimoksazola**,
 - kladribin, ki se uporablja pri zdravljenju **dlakastocelične levkemije**.
- Če dobivate katero od teh zdravil, **morate to povedati zdravniku**.

Nekatera zdravila povečajo verjetnost neželenih učinkov ali lahko neželene učinke poslabšajo.

Med takšnimi so:

- natrijev valproat za zdravljenje **epilepsije**,
- interferon za zdravljenje **virusnih okužb**,
- pirimetamin za zdravljenje **malariae** in drugih zajedavskih okužb,
- dapson za preprečevanje **pljučnice** in zdravljenje okužb kože,
- flukonazol ali flucitozin za zdravljenje **glivičnih okužb**, npr. okužb s **kandido**,
- pentamidin ali atovakon za zdravljenje okužb z zajedalci, kot je pljučnica povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (pogosto omenjena kot PCP),
- amfotericin ali kotrimoksazol za zdravljenje **glivičnih in bakterijskih okužb**,
- probenecid za zdravljenje **protina** in podobnih stanj ali v kombinaciji z nekaterimi antibiotiki za povečanje njihove učinkovitosti,
- **metadon**, ki se uporablja kot nadomestek **heroina**,
- vinkristin, vinblastin ali doksorubicin za zdravljenje **raka**.

Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od teh zdravil.

Nekatera zdravila medsebojno delujejo z zdravilom Trizivir

Med takšnimi so:

- **antibiotik klaritromicin**
Če jemljete klaritromicin, ga vzemite vsaj 2 uri prej ali potem, ko vzamete zdravilo Trizivir.
- **fenitoin** za zdravljenje **epilepsije**
Zdravniku morate povedati, če jemljete fenitoin. Zdravnik vas bo med jemanjem zdravila Trizivir morda moral spremljati.
- redna uporaba zdravil (večinoma raztopine), ki vsebujejo **sorbitol ali druge sladkorne alkohole** (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol);
Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katerokoli od teh zdravil.

Metadon in zdravilo Trizivir

Abakavir poveča hitrost odstranjevanja metadona iz telesa. Če jemljete metadon, vas bodo spremljali glede odtegnitvenih simptomov. Morda bo treba spremeniti odmerek metadona.

Nosečnost

Če ste noseči, če zanosite ali če nameravate zanositi, se takoj posvetujte z zdravnikom o tveganjih in koristih jemanja zdravila Trizivir med nosečnostjo.

Zdravilo Trizivir in podobna zdravila imajo lahko neželene učinke pri nerojenih otrocih.

Če ste zdravilo Trizivir jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

HIV-pozitivne ženske ne smejo dojiti, ker se lahko okužba s HIV z materinim mlekom prenese na otroka. Majhna količina sestavin zdravila Trizivir lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Trizivir lahko povzroči omotico in druge neželene učinke, ki lahko poslabšajo pozornost. **Ne upravljajte vozil ali strojev, če se ne počutite dobro.**

3. Kako jemati zdravilo Trizivir

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Običajni odmerek pri odraslih je ena tableta dvakrat dnevno.

Tablete jemljite v rednih presledkih; med eno in drugo tableto naj mine približno 12 ur.

Tablete pogoltnite cele z vodo. Zdravilo Trizivir lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Trizivir, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč zdravila Trizivir, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali se za nadaljnje nasvete obrnite na bolnišnični oddelek za nujno pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Trizivir

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, ga vzemite, kakor hitro se spomnite. Potem zdravljenje nadaljujte kot prej.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Zdravilo Trizivir morate jemati redno: če ga jemljete v nerednih presledkih, lahko ne bo več delovalo proti okužbam s HIV in obstaja večja verjetnost za preobčutljivostno reakcijo.

Če ste prenehali jemati zdravilo Trizivir

Če ste iz kakršnegakoli vzroka prenehali jemati zdravilo Trizivir, zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ste ga prenehali jemati zaradi drugih bolezni:

Posvetujte se z zdravnikom, preden znova začnete jemati zdravilo. Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če bo ocenil, da so morda bili povezani, **vam bo naročil, da nikoli več ne smete vzeti zdravila Trizivir ali kakšnega drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. Kivexa, Triumeq ali Ziagen).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Če vam zdravnik svetuje, da začnete zdravilo Trizivir jemati znova, bo morda poskrbel, da prve odmerke vzamete v okolju, v katerem je na voljo zdravstvena oskrba, če bi jo potrebovali.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Zdravljenje z zdravilom Trizivir pogosto povzroči izginjanje maščevja na nogah, rokah in obrazu (lipoatrofija). Izkazalo se je, da po prekinitvi zdravljenja z zidovidinom ta izguba telesnega maščevja ni v celoti ozdravljiva. Zdravnik mora spremljati znake lipoatrofije. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršno koli izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu. Ko se pojavijo ti znaki, je treba zdravljenje z zdravilom Trizivir prekiniti in spremeniti zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem okužbe s HIV je težko reči, ali je nek simptom neželen učinek zdravila Trizivir, neželen učinek drugih zdravil, ki jih jemljete, ali posledica same okužbe s HIV. **Zato je zelo pomembno, da se s svojim zdravnikom pogovorite o kakršnikoli spremembi vašega zdravstvenega stanja.**

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je v tem navodilu opisana pod naslovom »Preobčutljivostne reakcije«.

Zelo pomembno je, da preberete in razumete informacije o tej resni reakciji.

Poleg spodaj opisanih neželenih učinkov zdravila Trizivir se lahko med zdravljenjem pojavijo še druge motnje.

Pomembno je, da preberete informacije na drugi strani tega navodila pod naslovom "Drugi možni neželeni učinki zdravila Trizivir".

Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Trizivir vsebuje **abakavir** (ki je tudi zdravilna učinkovina v zdravilih **Kivexa**, **Triumeq** in **Ziagen**). Abakavir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo znano kot preobčutljivostna reakcija. Te preobčutljivostne reakcije so pogosteje opazili pri ljudeh, ki so jemali zdravila, katera so vsebovala abakavir.

Komu se pojavijo te reakcije?

Preobčutljivostna reakcija na abakavir se lahko pojavi pri vsakemu bolniku, ki se zdravi z zdravilom Trizivir. Ta reakcija je lahko smrtno nevarna, če bolnik nadaljuje z jemanjem zdravila Trizivir.

Verjetnost zanjo je večja, če imate gen **HLA-B*5701**. Toda preobčutljivostna reakcija se vam lahko pojavi, tudi če nimate tega gena. Zdravnik bo naročil preiskavo za ta gen, preden vam bo predpisal zdravilo Trizivir. **Če veste, da imate ta gen, morate pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trizivir to povedati svojemu zdravniku.**

V kliničnem preskušanju se je približno pri 3 do 4 od 100 bolnikov, ki so prejeli abakavir in niso imeli gena HLA-B*5701, pojavila preobčutljivostna reakcija.

Kakšni so simptomi?

Najpogostejši simptomi so:

- **povišana telesna temperatura** (vročina) in **izpuščaj na koži**.

Drugi pogosti simptomi so:

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, huda utrujenost.

Med drugimi simptomi so:

Bolečine v sklepih ali mišicah, oteklost vratu, kratka sapa, vnetje žrela, kašelj, občasen glavobol, vnetje očesne veznice (*konjunktivitis*), razjede v ustih, nizek krvni tlak, mravljinčenje ali omrtvelost rok ali nog.

Kdaj se pojavijo te reakcije?

Preobčutljivostne reakcije se lahko začnejo kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Trizivir, vendar so verjetnejše v prvih 6 tednih zdravljenja.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom:

- 1) **če opazite kožni izpuščaj ALI**
- 2) **če opazite simptome iz vsaj 2 naslednjih skupin:**
 - povišana telesna temperatura
 - zasoplost, vneto žrelo ali kašelj
 - siljenje na bruhanje ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
 - huda utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje

Zdravnik vam bo morda svetoval, da nehate jemati zdravilo Trizivir.

Če ste prenehali jemati zdravilo Trizivir

Če ste zdravilo Trizivir nehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, **ga ne smete vzeti NIKOLI VEČ; prav tako ne smete nikoli več vzeti kakšnega drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (Kivexa, Triumeq ali Ziagen)**. Če ga vzamete, se vam lahko krvni tlak v nekaj urah nevarno zniža, kar lahko povzroči smrt.

Če ste zdravilo Trizivir nehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

Posvetujte se z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova. Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če bo ocenil, da so morda bili povezani, **vam bo naročil, da nikoli več ne smete vzeti zdravila Trizivir ali kakšnega drugega zdravila, ki**

vsebuje abakavir (Kivexa, Triumeq ali Ziagen). Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Občasno so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri ljudeh, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir in so imeli prej, preden so ga prenehali jemati, le enega od simptomov z opozorilne kartice.

Zelo redko so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri bolnikih, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir, pa niso imeli prej, preden so ga prenehali jemati, nobenih preobčutljivostnih simptomov.

Če vam zdravnik svetuje, da začnete zdravilo Trizivir jemati znova, bo morda poskrbel, da prve odmerke vzamete v okolju, v katerem je na voljo zdravstvena oskrba, če bi jo potrebovali.

Če ste preobčutljivi na zdravilo Trizivir, vse neporabljene tablete zdravila Trizivir vrnite, da jih bodo varno uničili. Za nasvet prosite zdravnika ali farmacevta.

Pakiranje zdravila Trizivir vsebuje **opozorilno kartico** kot opozorilo o preobčutljivosti na abakavir za vas in medicinsko osebje. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10** bolnikov:

- glavobol,
- slabost v želodcu (*navzea*).

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10** bolnikov:

- preobčutljivostna reakcija,
- bruhanje,
- driska,
- bolečine v trebuhu,
- izguba teka,
- omotica,
- utrujenost, pomanjkanje energije,
- povišana telesna temperatura (vročina),
- splošno slabo počutje,
- težave s spanjem (*nespečnost*),
- bolečine in nelagodje v mišicah,
- bolečine v sklepih,
- kašelj,
- razdražen nos ali izcedek iz nosu,
- izpuščaj na koži,
- izpadanje las.

Pogosti neželeni učinki, ki jih lahko pokažejo preiskave krvi, so:

- majhno število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali majhno število belih krvnih celic (*nevtropenija ali levkopenija*),
- zvišanje jetrnih encimov,
- zvišanje *bilirubina* (snovi, ki nastaja v jetrih) v krvi, zaradi česar se lahko pojavi porumenelost kože.

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100** bolnikov:

- občutek zadihanosti,
- vetrovi,
- srbenje,

- šibkost mišic.

Občasen neželen učinek, ki ga lahko pokažejo preiskave krvi, je:

- znižanje števila celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*), ali vseh krvnih celic (*pancitopenija*).

Redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1000** bolnikov:

- jetrne motnje, npr. zlatenica, povečanje jeter ali zamaščena jetra, vnetje jeter (*hepatitis*),
- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi; *glejte naslednje poglavje, "Drugi možni neželeni učinki zdravila Trizivir"*),
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- bolečine v prsih; bolezen srčne mišice (*kardiomiopatija*),
- napadi krčev (konvulzije),
- občutek depresivnosti ali tesnobe, nezmožnost koncentracije, občutek dremavosti,
- težave z želodcem, motnje okušanja,
- spremenjena barva nohtov, kože ali ustne sluznice,
- gripi podobno počutje – mrzlica in znojenje,
- mravljinčenje v koži,
- občutek šibkosti v udih,
- razgradnja mišičnega tkiva,
- omrtvelost,
- pogostejše odvajanje urina,
- povečanje prsi pri moških.

Redki neželeni učinki, ki jih lahko pokažejo preiskave krvi, so:

- zvišanje encima, imenovanega amilaza.
- nezmožnost kostnega mozga za tvorbo novih rdečih krvnih celic (*čista aplazija rdečih celic*).

Zelo redki neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10000** bolnikov:

- izpuščaj na koži, ki lahko oblikuje mehurje in daje videz majhnih tarč (temnih osrednjih točk, ki jih obdaja svetlejši predel, obdan s temnim robom) (*multiformni eritem*),
- razširjen izpuščaj z mehurji in lupljenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (*Stevens–Johnsonov sindrom*), ter hujša oblika, ki povzroči lupljenje več kot 30 % površine telesa (*toksična epidermalna nekroliza*).

Če opazite katerega od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Zelo redek neželen učinek, ki ga lahko pokažejo preiskave krvi, je:

- nezmožnost kostnega mozga za tvorbo novih rdečih ali belih krvnih celic (*aplastična anemija*)

Če se vam pojavijo neželeni učinki

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

Drugi možni neželeni učinki zdravila Trizivir

Zdravilo Trizivir, lahko med zdravljenjem HIV povzroči nastanek drugih motenj.

Simptomi okužbe in vnetja

Možnost ponovnega zagona starih okužb

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (aidsom) imajo oslabeled imunski sistem, zato imajo večjo verjetnost za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, lahko pride do zagona starih, prikritih okužb, ki povzroči znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev imunskega sistema, zaradi česar se organizem začne boriti proti tem okužbam. Simptomi po navadi vključujejo **povišano telesno temperaturo** in še nekaj od naslednjega:

- glavobol,
- bolečine v želodcu,
- težko dihanje.

V redkih primerih se lahko zgodi, da okrepljeni imunski sistem napade zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*). Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko razvijejo veliko mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV. Med simptomi so lahko:

- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca) ali tremor,
- hiperaktivnost (povečan nemir in prekomerno gibanje),
- šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se vam med jemanjem zdravila Trizivir pojavijo simptomi okužbe:

Nemudoma povejte zdravniku. Ne jemljite drugih zdravil proti okužbi, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Laktacidoza je redek, vendar resen neželen učinek.

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravilo Trizivir, se pojavi stanje, imenovano laktacidoza, skupaj s povečanjem jeter.

Laktacidoza je posledica kopičenja mlečne kisline v telesu. Je redka. Če se pojavi, se po navadi razvije po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je smrtno nevarna in povzroči lahko odpoved notranjih organov.

Nastanek laktacidoze je verjetnejši pri osebah, ki imajo bolezen jeter ali so debele (zelo pretežke), zlasti pri ženskah.

Med znaki laktacidoze so:

- slabost (navzea), bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- splošno slabo počutje,
- izguba apetita, izguba telesne mase,
- globoko, hitro, težko dihanje,
- zaspanost,
- omrtvelost ali šibkost udov.

Med zdravljenjem vas bo zdravnik nadziral glede znakov laktacidoze. Če imate katerega od zgoraj naštetih simptomov ali kakršnekoli druge simptome, ki vas skrbijo:

Čim prej obiščite zdravnika.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Nekaterim uporabnikom kombiniranega zdravljenja HIV se pojavi motnja, imenovana osteonekroza. Pri tej motnji deli kostnega tkiva odmrejo zaradi zmanjšane oskrbe kosti s krvjo. Verjetnost za to motnjo je večja pri bolnikih:

- ki kombinirano zdravljenje jemljejo dolgo časa,
- ki jemljejo tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- ki pijejo alkohol,
- ki imajo oslabil imunski sistem,
- ki so pretežki.

Med znaki osteonekroze so:

- togost v sklepih,
- blažje in močnejše bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami),
- težave pri gibanju.

Če opazite katerega od teh simptomov:

Povejte zdravniku.

Drugi učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi

Zdravilo Trizivir lahko povzroči tudi:

- porast koncentracije mlečne kisline v krvi; to lahko v redkih primerih povzroči laktacidozo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trizivir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trizivir

Zdravilne učinkovine v vsaki Trizivir filmsko obloženi tableti so 300 mg abakavirja (v obliki sulfata), 150 mg lamivudina in 300 mg zidovudina.

Ostale sestavine so mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob in magnezijev stearat v jedru tablete. Obloga tablete vsebuje hipromelozo, titanov dioksid, makrogol, indigotin in rumeni železov oksid.

Izgled zdravila Trizivir in vsebina pakiranja

Trizivir filmsko obložene tablete imajo na eni strani odtisnjeno oznako 'GX LL1'. So modrozeleno barve in imajo obliko kapsule. Na voljo so v pretisnih omotih, ki vsebujejo 60 tablet, ali v platenkah z za otroke varnimi zaporkami, ki vsebujejo 60 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

Izdelovalec

Glaxo Operations UK Ltd (trži Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Velika Britanija

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн 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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>