

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata), 150 mg lamivudina i 300 mg zidovudina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna 300 mg/150 mg/300 mg tableta sadrži 2,7 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Plavo-zelene filmom obložene tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom "GX LL1" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trizivir je indiciran za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Fiksna kombinacija u ovom lijeku zamjenjuje tri komponente (abakavir, lamivudin i zidovudin) korištene odvojeno u sličnim dozama. Preporučuje se započeti liječenje s odvojenim abakavirom, lamivudinom i zidovudinom tijekom prvih 6-8 tjedana (vidjeti dio 4.4). Odabir ove fiksne kombinacije treba se temeljiti ne samo na kriteriju potencijalnog pridržavanja uzimanja lijeka, nego ponajviše na očekivanoj djelotvornosti i riziku povezanim s tri analoga nukleozida.

Pokazana korist primjene lijeka Trizivir uglavnom se temelji na rezultatima ispitivanja provedenim na bolesnicima koji ranije nisu primali nikakvu terapiju ili onima s umjerenim iskustvom liječenja antiretrovirusnim lijekovima i bolešću koja nije uznapredovala. Potrebna je posebna pažnja pri razmatranju odabira terapije u bolesnika s visokim virusnim opterećenjem (> 100 000 kopija/ml) (vidjeti dio 5.1).

Ukupno gledajući, supresija virusa pomoću ovog režima s tri nukleozida mogla bi biti inferiorna onoj koja se postiže pomoću drugih kombiniranih terapija, posebno onih koje uključuju pojačane inhibitore proteaze ili nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, te stoga korištenje lijeka Trizivir treba razmotriti samo u posebnim okolnostima (npr. u slučajevima istovremene infekcije tuberkulozom).

Prije započinjanja liječenja abakavirom za svakog bolesnika zaraženog HIV-om, bez obzira na rasno podrijetlo, mora se odrediti je li nositelj alela HLA-B*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika za koje se zna su nositelji alela HLA-B*5701.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Terapiju treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Preporučena doza lijeka Trizivir u odraslih (18 godina ili stariji) je jedna tableta dva puta na dan.

Trizivir se može uzimati sa ili bez hrane.

U slučajevima kada je indiciran prekid terapije jednom od djelatnih tvari lijeka Trizivir ili je potrebno smanjenje doze, dostupni su odvojeni pripravci abakavira, lamivudina i zidovudina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako nije potrebno prilagođavati dozu abakavira u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega, u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećane su koncentracije lamivudina i zidovudina zbog smanjenog klirensa (vidjeti dio 4.4). Budući da bi možda bilo nužno prilagoditi doze navedenih lijekova u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), kod njih se preporučuje primjena odvojenih pripravaka abakavira, lamivudina i zidovudina. Za navedene lijekove, liječnici moraju proučiti njihove individualne sažetke opisa svojstava lijeka. Trizivir se ne smije davati bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Abakavir se primarno metabolizira putem jetre. Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje primjena lijeka Trizivir osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5-6) potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike starije od 65 godina. Zbog promjena povezanih sa starijom dobi poput smanjenja bubrežne funkcije i promjena hematoloških parametara preporučuje se poseban oprez u ovoj dobnoj skupini.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Trizivir u adolescenata i djece nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Prilagodbe doza u bolesnika s hematološkim nuspojavama

Ako se razina hemoglobina spusti ispod 9 g/dl ili 5,59 mmol/l ili ako se broj neutrofila spusti ispod $1,0 \times 10^9/l$, možda će biti potrebno prilagoditi dozu zidovudina (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Budući da se doza lijeka Trizivir ne može prilagođavati, potrebno je koristiti odvojene pripravke abakavira, lamivudina i zidovudina. U tim slučajevima liječnik mora proučiti individualne sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Zbog djelatne tvari zidovudina, Trizivir je kontraindiciran u bolesnika s abnormalno niskim brojem neutrofila ($< 0,75 \times 10^9/l$) ili abnormalno niskim razinama hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ili 4,65 mmol/l) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovom poglavlju navedena su posebna upozorenja i mjere opreza koje se odnose na abakavir, lamivudin i zidovudin. Nema dodatnih mjera opreza i upozorenja relevantnih za kombinaciju u lijeku Trizivir.

Reakcije preosjetljivosti (vidjeti također dio 4.8)

Abakavir se povezuje s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8), koje karakteriziraju vrućica i/ili osip praćeni drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Kod primjene abakavira primijećene su reakcije preosjetljivosti. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute.

Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s nižom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

- Status HLA-B*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.
- Liječenje lijekom Trizivir ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir (npr. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Liječenje lijekom Trizivir mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odgađanje prekida liječenja lijekom Trizivir nakon nastupa preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju.
- Nakon prekida liječenja lijekom Trizivir zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Trizivir niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir** (npr. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostale Trizivir tablete.

Klinički opis reakcije preosjetljivosti na abakavir

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.**

Simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i mogu ugroziti život bolesnika. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 “Opis odabranih nuspojava”). U tih se

bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

Laktacidoza

Laktacidoza, obično udružena s hepatomegalijom i hepatalnom steatozom zabilježena je prilikom primjene zidovudina. Rani simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) uključuju benigne probavne smetnje (mučninu, povraćanje i bol u abdomenu), nespecifičnu malaksalost, gubitak apetita, gubitak na težini, respiratorne simptome (ubrzano i/ili duboko disanje) ili neurološke simptome (uključujući motoričku slabost).

Laktacidoza ima visok mortalitet i može biti udružena s pankreatitisom, zatajenjem jetre ili bubrega.

Laktacidoza se obično pojavila nakon nekoliko mjeseci liječenja.

Liječenje zidovudinom mora se prekinuti u slučaju simptomatske hiperlaktatemije i metaboličke/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ili rapidnog povišenja razine aminotransferaza.

Treba biti oprezan prilikom primjene zidovudina u svakog bolesnika (osobito u pretilih žena) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim čimbenicima rizika za bolest jetre i hepatalnu steatozu (uključujući neke lijekove i alkohol). Poseban rizik mogu predstavljati bolesnici zaraženi hepatitisom C koji se liječe alfa interferonom i ribavirinom.

Bolesnike s povećanim rizikom se mora pažljivo pratiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Lipoatrofija

Liječenje zidovudinom bilo je povezano s gubitkom potkožnog masnog tkiva, što se povezalo s toksičnim učinkom na mitohondrije. Incidencija i težina lipoatrofije povezane su sa kumulativnom izloženosti lijeku. Taj gubitak masnog tkiva koji je najočitiji na licu, udovima i stražnjici, ne mora biti reverzibilan kad se prijeđe na režim liječenja bez zidovudina. Tijekom liječenja zidovudinom i lijekovima koji sadrže zidovudin (Combivir i Trizivir), bolesnike valja redovito ocjenjivati na znakove lipoatrofije. U slučaju sumnje na razvoj lipoatrofije potrebno je prijeći na alternativni režim liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Hematološke nuspojave

U bolesnika koji primaju zidovudin mogu se očekivati anemija, neutropenija i leukopenija (obično kao posljedica neutropenije). Ove nuspojave se javljaju češće u bolesnika koji primaju visoke doze zidovudina (1200 – 1500 mg/dan) i u bolesnika s iscrpljenim zalihama koštane srži prije početka liječenja, posebice u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću. Stoga treba pažljivo pratiti hematološke parametre (vidjeti dio 4.3) u bolesnika koji dobivaju Trizivir. Učinci na hematološki sustav obično se ne javljaju tijekom prvih 4 - 6 tjedana liječenja. Za bolesnike s uznapredovalom simptomatskom HIV bolešću, preporučuje se provođenje krvnih pretraga u razmacima od najmanje dva tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno.

U bolesnika koji su u ranoj fazi HIV bolesti hematološke nuspojave su rijetke. Ovisno o općem stanju bolesnika, krvne pretrage mogu se rjeđe provoditi, npr. svakih jedan do tri mjeseca. Potreba za prilagođavanjem doze zidovudina se može javiti u slučaju pojave teške anemije ili mijelosupresije u bolesnika liječenih lijekom Trizivir ili u bolesnika s prethodnom bolešću koštane srži, tj. s vrijednošću hemoglobina $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) ili brojem neutrofila $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ (vidjeti dio 4.2). Budući da prilagodba doze prilikom uzimanja lijeka Trizivir nije moguća, potrebno je koristiti odvojene pripravke zidovudina, abakavira i lamivudina. Liječnici trebaju proučiti sažetke opisa svojstava lijeka za svaki od tih lijekova.

Pankreatitis

Rijetko su zabilježeni slučajevi pankreatitisa u bolesnika liječenih abakavirom, lamivudinom i zidovudinom. Međutim, nije u potpunosti razjašnjeno je li pankreatitis u tom slučaju posljedica uzimanja antivirusne terapije ili same HIV bolesti. Ako se jave klinički znakovi, simptomi ili abnormalni laboratorijski nalazi koji upućuju na pankreatitis, liječenje lijekom Trizivir treba odmah prekinuti.

Bolesti jetre

Ako se lamivudin istodobno koristi za liječenje HIV i infekcije virusom hepatitisa B (HBV), dodatne informacije o uporabi lamivudina u liječenju HBV dostupne su u sažetku opisa svojstava lijeka za Zeffix tablete.

U bolesnika s ozbiljnom predležecom bolešću jetre nije ustanovljena sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Trizivir. Trizivir se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji su na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećani rizik od nastupa teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju da bolesnik istodobno prima neki antivirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti sažetke opisa svojstava lijeka i za te lijekove.

Ako se prekida liječenje lijekom Trizivir u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om, preporučuje se periodičko praćenje testova jetrene funkcije i markera HBV replikacije, budući da prestanak uzimanja lamivudina može izazvati akutnu egzacerbaciju hepatitisa (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Zeffix tablete).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre u tih bolesnika, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Istodobna uporaba ribavirina i zidovudina se ne preporučuje zbog povećanog rizika od razvoja anemije (vidjeti dio 4.5).

Djeca i adolescenti

Budući da nisu dostupni dostatni podaci, ne preporučuje se uporaba lijeka Trizivir u djece i adolescenata. U tih bolesnika osobito je teško identificirati reakcije preosjetljivosti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om, koji u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART) imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju KART-a. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki simptom upale se mora procijeniti i započeti liječenje ako je to potrebno. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, uživanje alkohola, tešku imunosupresiju, visoki indeks tjelesne mase), opisani su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika u slučaju pojave bolova ili ukočenosti zglobova ili otežane pokretljivosti.

Oportunističke infekcije

Bolesnici koji uzimaju Trizivir ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju, mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije jer ti lijekovi ne liječe HIV infekciju. Stoga te bolesnike mora pažljivo nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Kardiovaskularni događaji

Iako dostupni podaci iz kliničkih i opservacijskih ispitivanja s abakavirom pokazuju nedosljedne rezultate, nekoliko ispitivanja ukazuje na povećani rizik od kardiovaskularnih događaja (naročito infarkta miokarda) u bolesnika liječenih abakavirom. Stoga, kada se propisuje Trizivir, potrebno je poduzeti mjere kako bi se minimizirali svi čimbenici rizika na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Osim toga, kod liječenja bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja u odnosu na režim koji sadrži abakavir.

Primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Trizivir mogu imati 1,6 do 3,3 puta veću izloženost lamivudinu (AUC) u odnosu na bolesnike s klirensom kreatinina ≥ 50 ml/min. Nema podataka o sigurnosti iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja u kojima se Trizivir uspoređuje s pojedinačnim sastavnicama u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min, a koji su primali prilagođenu dozu lamivudina. U izvornim ispitivanjima lamivudina u svrhu registracije u kombinaciji sa zidovudinom, veće izloženosti lamivudinu povezivale su se s većim stopama hematoloških toksičnosti (neutropenija i anemija), premda je prekid sudjelovanja zbog neutropenije ili anemije zabilježen u < 1% ispitanika. Mogu se javiti i drugi štetni događaji povezani s lamivudinom (poput poremećaja probavnog sustava i poremećaja jetre).

Bolesnike sa stalnim klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Trizivir treba pratiti na štetne događaje vezane uz lamivudin, osobito hematološke toksičnosti. Ako se razvije nova ili pogorša

postojeća neutropenija ili anemija, dozu lamivudina treba prilagoditi kako je indicirano u informacijama o lijeku za lamivudin, što se ne može postići lijekom Trizivir. Primjenu lijeka Trizivir treba prekinuti, a sastavnice koristiti za uspostavu režima liječenja.

Interakcije s lijekovima

Do danas nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene lijeka Trizivir s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTIs) i inhibitorima proteaze (PIs) (vidjeti dio 5.1).

Trizivir se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu stavudina i zidovudina (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se uzimanje lamivudina sa kladribinom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Trizivir sadrži abakavir, lamivudin i zidovudin, bilo koja interakcija koja je ustanovljena s ovim lijekovima pojedinačno relevantna je za Trizivir. Klinička ispitivanja pokazala su da nema klinički značajnih interakcija između abakavira, lamivudina i zidovudina.

Abakavir se metabolizira putem enzima UDP-glukoroniltransferaze (UGT) i alkoholdehidrogenaze. Istodobna primjena s induktorima ili inhibitorima UGT enzima ili spojeva koji se eliminiraju putem alkoholdehidrogenaze može utjecati na samu izloženost abakaviru. Zidovudin se primarno metabolizira putem UGT enzima. Istodobna primjena s induktorima ili inhibitorima UGT enzima može utjecati na samu izloženost zidovudinu. Lamivudin se uklanja putem bubrega. Aktivna renalna sekrecija lamivudina u urin je posredovana putem transportera organskog kationa (OCT). Istodobna primjena lamivudina s OCT inhibitorima može povisiti izloženost lamivudina.

Abakavir, lamivudin i zidovudin ne metaboliziraju se u značajnoj mjeri putem enzima citokroma P₄₅₀ (poput CYP 3A4, CYP 2C9 ili CYP 2D6) niti pokazuju utjecaj na indukciju tog sustava enzima. Lamivudin i zidovudin ne inhibiraju enzim citokroma P₄₅₀. Abakavir pokazuje ograničen potencijal za inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 te je također dokazano in vitro da ne inhibira enzime CYP2C9 ili CYP 2D6. U ispitivanjima in vitro pokazalo se da abakavir može inhibirati enzim 1A1 citokroma P₄₅₀ (CYP1A1).

Stoga postoji mala mogućnost za interakcije lijeka s antiretrovirusnim inhibitorima proteaze, nenukleozidima te drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem glavnih P₄₅₀ enzima.

Studije koje su proučavale interakciju provedene su isključivo među odraslom populacijom. Niže navedena lista ne bi trebala označavati i krajnji popis, već ona predstavlja reprezentativan popis prema klasama studija.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
didanozin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
didanozin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
didanozin/zidovudin	Nema studija interakcije.	
stavudin/abakavir	Nema studija interakcije.	

stavudin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Kombinacija se ne preporučuje.
stavudin/zidovudin	<i>In vitro</i> antagonizam anti-HIV aktivnosti može rezultirati sniženom djelotvornošću za oba lijeka.	
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
atovakon/abakavir	Nema studija interakcije.	Dostupni samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata.
atovakon/lamivudin	Nema studija interakcije.	
atovakon/zidovudin (750 mg dva puta na dan uz obrok/200 mg tri puta na dan)	zidovudin AUC ↑33% atovakon AUC ↔	
klaritromicin/abakavir	Nema studija interakcije.	Odvojena administracija lijeka Trizivir i klaritromicina s razmakom od barem 2 sata
klaritromicin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
klaritromicin/zidovudin (500 mg dva puta na dan/100 mg svaka 4 sata)	zidovudin AUC ↓12%	
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Trizivir, osim ako bolesnik ima oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Kada je neizbježna istodobna terapija s kotrimoksazolom bolesnik bi se morao klinički nadzirati. Visoke doze trimetoprima/sulfametoksazola za liječenje pneumonije uzrokovane s <i>Pneumocystis jirovecii</i> i toksoplazmoze nisu do sada proučavane te bi ih trebalo izbjegavati.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jedanput dnevno tijekom 5 dana/300 mg jednokratna doza)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (inhibicija transportera organskog kationa)	
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/zidovudin	Nema studija interakcije.	
ANTIMIKOTICI		
flukonazol/abakavir	Nema studija interakcije.	Dostupni samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzirati znakove toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
flukonazol/lamivudin	Nema studija interakcije.	
flukonazol/zidovudin (400 mg jednom dnevno/200 mg tri puta na dan)	zidovudin AUC ↑74% (UGT inhibicija)	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIMIKOBAKTERICI		
rifampicin/abakavir	Nema studija interakcije. Mogućnost blagog sniženja koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze.
rifampicin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze.
rifampicin/zidovudin (600 mg jednom dnevno/200 mg tri puta na dan)	zidovudin AUC ↓48% (UGT indukcija)	
ANTIKONVULZIVNI LIJEKOVI		
fenobarbital/abakavir	Nema studija interakcije. Mogućnost blagog sniženja koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze.
fenobarbital/lamivudin	Nema studija interakcije.	
fenobarbital/zidovudin	Nema studija interakcije. Mogućnost blagog sniženja koncentracije zidovudina u plazmi zbog UGT indukcije.	
fenitoin/abakavir	Nema studija interakcije. Mogućnost blagog sniženja koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze. Pratiti koncentracije fenitoina.
fenitoin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
fenitoin/zidovudin	fenitoin AUC ↑↓	
valproična kiselina/abakavir	Nema studija interakcije.	
valproična kiselina/lamivudin	Nema studija interakcije.	Dostupni samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzirati znakove toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
valproična kiselina/zidovudin (250 mg ili 500 mg tri puta na dan/100 mg tri puta na dan)	zidovudin AUC ↑80% (UGT inhibicija)	
ANTIISTAMINICI (ANTAGANOSTI HISTAMINSKIH H2 RECEPTORA)		
ranitidin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
ranitidin/lamivudin	Nema studija interakcije. Klinički značajna interakcija je malo vjerojatna. Ranitidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	
ranitidin/zidovudin	Nema studija interakcije.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
cimetidin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
cimetidin/lamivudin	Nema studija interakcije. Klinički značajna interakcija je malo vjerojatna. Cimetidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	
cimetidin/zidovudin	Nema studija interakcije.	
CITOTOKSICI		
kladribin/lamivudin	Nema studija interakcije. In vitro lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Stoga se ne preporučuje istodobna primjena kladribina i lamivudina (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDI		
metadon/abakavir (40 do 90 mg jednom dnevno tijekom 14 dana/600 mg jednokratna doza, zatim 600 mg dva puta na dan tijekom 14 dana)	abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% metadon: CL/F ↑22%	Dostupni samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzor nad znakovima toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
metadon/lamivudin	Nema studija interakcije.	Potreba za prilagođavanjem doze metadona je malo vjerojatna kod većine bolesnika, možda će biti potrebna povremena retitracija metadona.
metadon/zidovudin (30 do 90 mg jednom dnevno/200 mg svaka 4 sata)	zidovudin AUC ↑43% metadon AUC ↔	
RETINOIDI		
spojevi retinoida (npr. izotretinoin)/abakavir	Nema studija interakcije. Moguća interakcija zbog zajedničkog puta eliminacije alkoholdehidrogenazom.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze.
spojevi retinoida (npr. izotretinoin)/lamivudin Nema studija interakcije.	Nema studija interakcije.	
spojevi retinoida (npr. izotretinoin)/zidovudin	Nema studija interakcije.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
URIKOZURICI		
probenecid/abakavir	Nema studija interakcije.	Dostupni samo ograničeni podaci te klinička značajnost nije poznata. Nadzirati znakove toksičnosti zidovudina (vidjeti dio 4.8).
probenecid/lamivudin	Nema studija interakcije.	
probenecid/zidovudin (500 mg četiri puta na dan/2 mg/kg tri puta na dan)	zidovudin AUC ↑106% (UGT inhibicija)	
OSTALO		
etanol/abakavir (0,7 g/kg jednokratna doza/600 mg jednokratna doza)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔ (inhibicija alkoholdehidrogenaze)	Nije potrebno prilagođavanje doze.
etanol/lamivudin	Nema studija interakcije.	
etanol/zidovudin	Nema studija interakcije.	
otopina sorbitola (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/lamivudin	Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbjegavajte dugotrajnu istodobnu primjenu lijeka Trizivir i lijekova koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1 u slučaju kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći.
Riocigvat/Abakavir	<u>Riocigvat</u> <u>abakavir in vitro inhibira CYP1A1. Istodobna primjena jedne doze riocigvata (0,5 mg) u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju kombinaciju abakavir/dolutegravir/lamivudin (u dozi od 600 mg/50 mg/300 mg jedanput na dan) dovela je do približno trostruko veće vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u odnosu na prethodno prijavljene vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u zdravih ispitanika.</u>	<u>Možda će biti potrebno smanjiti dozu riocigvata. Za preporuke o doziranju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat.</u>

Skraćenice: ↑ = povišenje; ↓=smanjenje; ↔= bez značajne promjene; AUC=površina ispod krivulje koja označava koncentraciju u vremenu; C_{max}=maksimalna zabilježena koncentracija; CL/F=prividni oralni klirens

Pogoršanje anemije zbog ribavirina bilo je uočeno kada je zidovudin bio dio terapijskog plana kojim se liječio HIV iako se točan mehanizam treba ustanoviti. Istovremena primjena ribavirina sa

zidovudinom nije preporučena zbog povišenog rizika od anemije (vidjeti dio 4.4). Trebalo bi razmotriti zamjenu zidovudina u kombiniranom ART planu liječenja ako je on već započeo. To je izuzetno važno u bolesnika kod kojih je ranije ustanovljena anemija inducirana zidovudinom.

Istodobna terapija, osobito akutna terapija s potencijalno nefrotoksičnim ili mijelosupresivnim lijekovima (npr. sistemski pentamidin, dapson, pirimetamin, kotrimoksazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin i doksorubicin) mogu također povisiti rizik za razvoj nuspojava zbog zidovudina (vidjeti dio 4.8). Ako je istovremena terapija s lijekom Trizivir i bilo kojim od navedenih lijekova neophodna, potreban je poseban nadzor nad renalnom funkcijom i hematološkim parametrima te, ako je potrebno, smanjenje doze jednog ili više lijekova.

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ne upućuju na značajno povišen rizik za razvoj nuspojava zbog kombinacije zidovudina s kotrimoksazolom (vidjeti informacije vezane za interakcije u tablici iznad koje se odnose lamivudin i kotrimoksazol), aerosolni pentamidin, pirimetamin i aciklovir u dozama koje se koriste kao profilaksa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opće pravilo je da se kod odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-a u trudnica i posljedično tome smanjenju rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenčad trebaju uzeti u obzir i podaci dobiveni na životinjama kao i klinička iskustva na trudnicama. U ovom trenutku, upotreba zidovudina kod trudnica te naknadna terapija novorođenčadi pokazala je smanjenu stopu prijenosa HIV-a s majke na fetus. Nema podataka o uporabi lijeka Trizivir u trudnica. Određena količina podataka koja se odnosi na trudnice koje su uzimale abakavir, lamivudin i zidovudin u kombinaciji upućuje da ne postoji malformacijska toksičnost (više od 300 ishoda za izloženost tijekom prvog trimestra). Velika količina podataka koja se odnosi na trudnice koje su uzimale lamivudin ili zidovudin upućuje da ne postoji malformacijska toksičnost (više od 3000 ishoda za izloženost tijekom prvog trimestra, od kojih je njih 2000 bilo izloženo i lamivudinu i zidovudinu). Umjerena količina podataka (više od 600 ishoda za izloženost tijekom prvog trimestra) upućuje da ne postoji malformacijska toksičnost za abakavir. Uzimajući u obzir spomenutu umjerenu količinu podataka, rizik od malformacija kod ljudi je malo vjerojatan.

Djelatne tvari lijeka Trizivir mogu inhibirati replikaciju stanične DNA, a zidovudin se u jednoj studiji na životinjama pokazao kao transplacentalno kancerogen. Abakavir se pokazao kancerogenim u studiji na životinjama (vidjeti dio 5.3). Klinička značajnost ovih nalaza nije poznata.

Za bolesnice istodobno zaražene virusom hepatitisa, a koje su liječene lijekovima koji sadrže lamivudin, kao što je Trizivir te koje u međuvremenu zatrudnile, mora se razmotriti mogućnost recidiva hepatitisa prilikom obustave terapije lamivudinom.

Mitohondrijska disfunkcija

Nukleozidni i nukleotidni analozi su do sada pokazali u *in vitro* i *in vivo* studijama da uzrokuju promjenjiv stupanj oštećenja mitohondrija. Postoje izvješća o mitohondrijskoj disfunkciji u HIV-negativne dojenčadi izložene *in utero* i/ili postnatalno nukleozidnim analogima (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Abakavir i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora. Abakavir se izlučuje i u majčino mlijeko u ljudi.

Na temelju više od 200 parova majka/dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navrší 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti abakavira i lamivudina primijenjenih bebama mlađim od 3 mjeseca.

Nakon primjene jedne doze od 200 mg zidovudina ženama zaraženim HIV-om, srednja koncentracija zidovudina bila je slična u majčinom mlijeku i u serumu.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama su pokazala da ni abakavir ni lamivudin ni zidovudin nisu imali nikakav učinak na fertilitet (vidjeti dio 5.3). U muškaraca nije pokazano da primjena zidovudina ima utjecaj na broj, morfologiju ili pokretljivost spermija.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu se provedena ispitivanja o učincima abakavira, lamivudina i zidovudina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se razmatra sposobnost bolesnika da vozi ili upravlja strojem, treba imati na umu njegov klinički status i profil nuspojava lijeka Trizivir.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Prijavljene su nuspojave tijekom liječenja HIV bolesti abakavirom, lamivudinom i zidovudinom kao zasebnim lijekovima ili u kombinaciji. Budući da Trizivir sadrži abakavir, lamivudin i zidovudin, mogu se očekivati nuspojave karakteristične za te spojeve.

Tablični prikaz nuspojava prijavljenih prema pojedinoj tvari

Nuspojave koje su prijavljene pri primjeni abakavira, lamivudina i zidovudina navedene su u Tablici 2. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji po organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ($> 1/10$), česte ($> 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($> 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$). Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, s oprezom je potrebno isključiti mogućnost da se radi o reakciji preosjetljivosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene s pojedinačnim komponentama lijeka Trizivir

Abakavir	lamivudin	zidovudin
VAŽNO: za informacije o preosjetljivosti na abakavir vidjeti informacije u nastavku, navedene u dijelu 'Opis odabranih nuspojava: Preosjetljivost na abakavir'		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	<i>Manje često:</i> neutropenija i anemija (obje ponekad teške), trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> izolirana aplazija crvenih krvnih stanica	<i>Često:</i> anemija, neutropenija i leukopenija <i>Manje često:</i> trombocitopenija i pancitopenija s hipoplazijom koštane srži <i>Rijetko:</i> izolirana aplazija crvenih krvnih stanica <i>Vrlo rijetko:</i> aplastična anemija
Poremećaji imunološkog sustava		
<i>Često:</i> preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane		
<i>Često:</i> anoreksija <i>Vrlo rijetko:</i> laktacidoza	<i>Vrlo rijetko:</i> laktacidoza	<i>Rijetko:</i> anoreksija, laktacidoza u odsutnosti hipoksemije
Psijatrijski poremećaji		
		<i>Rijetko:</i> anksioznost, depresija
Poremećaji živčanog sustava		
<i>Često:</i> glavobolja	<i>Često:</i> glavobolja, nesanic <i>Vrlo rijetko:</i> periferna neuropatija (parestezije)	<i>Vrlo često:</i> glavobolja <i>Često:</i> omaglica <i>Rijetko:</i> nesanic, parestezije, somnolencija, gubitak mentalne oštine, konvulzije
Srčani poremećaji		
		<i>Rijetko:</i> kardiomiopatija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
	<i>Često:</i> kašalj, nazalni simptomi	<i>Manje često:</i> dispneja <i>Rijetko:</i> kašalj

Abakavir	Lamivudin	zidovudin
Poremećaji probavnog sustava		
Često: mučnina, povraćanje, proljev Rijetko: pankreatitis	Često: mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, proljev Rijetko: porast vrijednosti amilaza u serumu, pankreatitis	Vrlo često: mučnina Često: povraćanje, bol u abdomenu i proljev Manje često: nadutost Rijetko: pigmentacija sluznice usne šupljine, poremećaj okusa, dispepsija, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči		
	Manje često: prolazni porast razina jetrenih enzima (AST, ALT) Rijetko: hepatitis	Često: povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina u krvi Rijetko: poremećaji jetre poput teške hepatomegalije sa steatozom,
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Često: osip (bez sistemskih simptoma) Vrlo rijetko: eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza	Često: osip, alopecija	Manje često: osip i pruritus Rijetko: pigmentacija kože i noktiju, urtikarija i znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	Često: artralgiya, mišićni poremećaji Rijetko: rabdomioliza	Često: mialgija Manje često: miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
		Rijetko: učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		
		Rijetko: ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Često: vrućica, letargija, umor	Često: umor, malaksalost, vrućica	Često: malaksalost Manje često: vrućica, generalizirana bol i astenija Rijetko: zimica, bolovi u prsnom košu i sindrom nalik na gripu

Mnoge od nuspojava navedenih u tablici javljaju se često (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika preosjetljivih na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multiformnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne

nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim se slučajevima mora trajno obustaviti liječenje lijekovima koji sadrže abakavir.

Opis određenih nuspojava

Preosjetljivost na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni u najmanje 10% bolesnika s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim slovima.

Gotovo svi bolesnici koji razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

<i>Koža</i>	osip (obično makulopapularni ili urtikarijski)
<i>Probavni sustav</i>	mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu , ulceracija u ustima
<i>Dišni sustav</i>	dispneja, kašalj , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
<i>Razno</i>	vrućica, letargija, malaksalost , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Neurološki/psihijatrijski simptomi</i>	glavobolja , parestezija
<i>Hematološki simptomi</i>	limfopenija
<i>Jetra/gušterača</i>	povišene razine jetrenih enzima , hepatitis, zatajenje jetre
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	mialgija , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav</i>	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije povremeno javljale i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo rijetkim su se slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

Hematološke nuspojave povezane sa zidovudinom

Anemija, neutropenija i leukopenija zabilježene su češće prilikom uzimanja viših doza (1200 - 1500 mg/dan), kao i u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću (posebice kada je rezerva koštane srži bila slaba i prije početka liječenja), naročito u bolesnika s brojem CD4 stanica manjim od 100/mm³. Možda će biti nužno smanjiti dozu ili prekinuti terapiju (vidjeti dio 4.4). Možda će biti nužne transfuzije zbog anemije.

Incidencija neutropenije bila je također povećana u onih bolesnika čiji su broj neutrofila, razina hemoglobina i razina vitamina B₁₂ u serumu bili niski na početku liječenja zidovudinom.

Laktacidoza

Prilikom primjene zidovudina zabilježeni su slučajevi laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom, a obično udruženi s teškom hepatomegalijom i hepatičkom steatozom (vidjeti dio 4.4).

Lipoatrofija

Liječenje zidovudinom bilo je povezano s gubitkom potkožnog masnog tkiva koji je najočitiiji na licu, udovima i stražnjici. Bolesnike koji primaju Trizivir potrebno je često pregledavati i pitati ih o znakovima lipoatrofije. Kad se takav razvoj otkrije, ne smije se nastaviti liječenje lijekom Trizivir (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART) može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću i/ili onih koji su dugo vremena primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (KART). Učestalost ove pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem lijekom Trizivir je ograničeno. Nisu uočeni nikakvi specifični simptomi ni znakovi kao posljedica akutnog predoziranja abakavirom, zidovudinom ili lamivudinom, osim onih navedenih u dijelu o nuspojavama.

Ako dođe do predoziranja, potrebno je nadzirati bolesnika kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8), kao i primijeniti uobičajene mjere suportivnog liječenja ako se za to ukaže potreba. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom iako ta mjera do sada nije bila ispitivana. Čini se da hemodijaliza i peritonealna dijaliza imaju ograničen učinak na izlučivanje zidovudina, ali pospješuju izlučivanje metabolita glukuronida. Nije poznato može li se abakavir izlučiti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Antivirolici za sistemsku primjenu, antivirolici za liječenje HIV-a, kombinacije. ATK oznaka: J05AR04.

Mehanizam djelovanja

Abakavir, lamivudin i zidovudin su inhibitori nukleozid reverzne transkriptaze (NRTI) te su snažni selektivni inhibitori virusa HIV-1 i HIV-2. Sva tri lijeka se metaboliziraju sekvencijalno unutarstaničnom kinazom u svoje aktivne metabolite, 5'-trifosfate (TP). Lamivudin-TP, karbovir-TP (aktivni trifosfatni oblik abakavira) i zidovudin-TP su supstrati i kompetitivni inhibitori HIV reverzne transkriptaze (RT). Međutim, njihovo glavno protuvirusno djelovanje odvija se kroz inkorporiranje monofosfatnog oblika u lanac virusne DNA, što rezultira prekidom tog lanca. Trifosfati abakavira, lamivudina i zidovudina pokazuju značajno manji afinitet za DNA polimeraze stanica domaćina.

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom lamivudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: abakavir, didanozin i nevirapin). Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom zidovudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: didanozin i interferon alfa). Antivirusna aktivnost abakavira u kulturi stanica nije bila antagonizirana kad se primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom ili tenofovirom, s nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (PI) amprenavirom.

In vitro rezistencija

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184I ili češće M184V u blizini aktivnog mjesta virusne RT.

Odabrani su izolati HIV-1 koji su bili rezistentni na abakavir *in vitro* u divljim sojevima HIV-1 (HXB2) i povezano ih se sa specifičnim genotipskim promjenama RT kodirajuće regije (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115F). Rezistencija virusa na abakavir relativno se sporo razvija *in vitro* jer zahtjeva brojne mutacije za klinički značajan porast u EC₅₀ u odnosu na divlji soj virusa.

Rezistencija in vivo (prethodno neliječeni bolesnici)

U bolesnika zaraženih HIV-1, koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin, dolazi do stvaranja varijanti M184V ili M184I. Većina bolesnika u kojih je izostao virološki odgovor na liječenje abakavirom iz pivotalnih kliničkih ispitivanja lijeka Combivir (kombinacija fiksne doze lamivudina i zidovudina), pokazali su ili nikakav pomak od početnih vrijednosti povezan s NRTI (15%) ili samo selekciju M184V ili M184I (78 %). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka (85%), dok selekcije L74V, K65R i Y115F nisu opažene (vidi Tablicu u tekstu koji slijedi). Pronađene su mutacije (8%) analoga timidina (TAM) koje su selektirane zidovudinom (ZDV).

Liječenje	Abakavir + Combivir
Broj bolesnika	282
Broj izostanaka virološkog odgovora	43
Broj genotipova tijekom liječenja	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
TAM ¹	3 (8%)

1. Broj bolesnika s ≥ 1 mutacijom analoga timidina (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations").

Do selekcije mutacije analoga timidina (TAMs) može doći kad su analozi timidina povezani s abakavirom. U metaanalizi 6 kliničkih ispitivanja selekcije mutacija analoga timidina nisu utvrđene u režimima liječenja koji su uključivali abakavir bez zidovudina (0/127), ali jesu u režimima liječenja koji su uključivali abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%). Dodatno, selekcija L74V i K65R se smanjuje kada se daje zajedno sa ZDV (K65R: bez ZDV: 13/127, 1%; sa ZDV: 1/86, 1%; L74V: bez ZDV: 51/127, 40%; L74V: sa ZDV: 2/86, 2%).

Rezistencija *in vivo* (prethodno liječeni bolesnici)

U bolesnika zaraženih HIV-1 koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin i koji pokazuju visoku rezistenciju na lamivudin dolazi do stvaranja varijanti M184V ili M184I. Podaci *in vitro* upućuju da bi se nastavkom primjene lamivudina unatoč razvoju M184V moglo osigurati rezidualno antiretrovirusno djelovanje (vjerojatno zbog oštećenja sposobnosti replikacije virusa). Klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen. Štoviše, dostupni klinički podaci su vrlo ograničeni i ne dozvoljavaju nikakav pouzdan zaključak. U svakom slučaju, uvođenje osjetljivih NRTI-a treba uvijek imati prednost nad nastavkom liječenja lamivudinom. Stoga nastavak liječenja lamivudinom, unatoč pojavi mutacije M184V, treba razmotriti samo u slučajevima kad nisu dostupni drugi aktivni NRTI-i. Slično tome, prisustvo mutacija analoga timidina (TAMs) pogoduje stvaranju rezistencije na ZDV.

U kliničkim izolatima bolesnika s nekontroliranom replikacijom virusa koji su prethodno liječeni drugim inhibitorima nukleozida i koji su rezistentni na njih, zabilježeno je klinički značajno smanjenje osjetljivosti na abakavir. U metaanalizi 5 kliničkih ispitivanja u kojima je abakavir dodan kako bi se pojačala terapija, od ukupnog broja od 166 bolesnika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R, a 25 (15%) je imalo D67N. Nije ustanovljen K65R, dok su se L74V i Y115F javili manje često ($\leq 3\%$). Model logističke regresije prediktivne vrijednosti za genotip (prilagođen za početnu plazmatsku vrijednost HIV-1RNA [vRNA], broj CD4+ stanica, broj i trajanje prethodnih antiretrovirusnih terapija) pokazao je da je prisustvo 3 ili više mutacija povezanih s rezistencijom na NRTI povezano sa smanjenim odgovorom u 4. tjednu liječenja ($p=0,015$), a prisustvo 4 ili više mutacija u 24. tjednu (medijan) ($p\leq 0,012$). Osim toga, insercijski kompleks na mjestu 69 ili mutacija Q151M, koja se obično nalazi u kombinaciji s A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visoku razinu rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	4. tjedan (n = 166)		
	n	Medijan promjene vRNA (log ₁₀ c/ml)	Postotak s <400 kopija/ml vRNA
Bez mutacije	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Bilo koja pojedinačna mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Bilo koje dvije mutacije povezane s NRTI	22	-0,82	32 %
Bilo koje tri mutacije povezane s NRTI	19	-0,30	5 %
Četiri ili više mutacija povezanih s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotipska rezistencija i križna rezistencija

Za fenotipsku rezistenciju na abakavir potrebna je mutacija M184V uz najmanje još jednu abakavirom uzrokovanu mutaciju ili mutacija M184V s višestrukim mutacijama analoga timidina. Fenotipska križna rezistencija s drugim NRTI u prisustvu samo M184V ili samo M184I je ograničena. Zidovudin, didanozin, stavudin i tenofovir održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv takvih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V s K65R uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a prisustvo M184V s L74V uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V s Y115F uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Za pravilnu primjenu abakavira i lamivudina potrebno je slijediti važeće algoritme rezistencije.

Križna rezistencija između abakavira, lamivudina ili zidovudina i antiretrovirusnih lijekova iz drugih skupina npr. PI ili NNRTI nije vjerojatna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kombinacija abakavira, lamivudina i zidovudina ispitivana je u usporedbi s kombinacijom indinavira, lamivudina i zidovudina tijekom jednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja prethodno neličenih bolesnika. S obzirom na visok udio ranijeg prekida (42% bolesnika je do 48. tjedna prekinulo uzimanje randomizirane terapije), nije bilo moguće donijeti definitivne zaključke o jednakosti učinaka terapijskih režima u 48. tjednu. Iako je prema udjelu bolesnika s virusnim opterećenjem kojeg se ne može otkriti zamijećen sličan antivirusni učinak režima koji sadrže abakavir i indinavir (≤ 400 kopija/ml analiza namjere liječenja (ITT), 47% prema 49%; analiza prema terapiji (AT), 86% prema 94% za kombinacije koje prema redoslijedu navođenja sadrže abakavir i indinavir), rezultati su išli u prilog kombinacija koje sadrže indinavir, osobito u podskupini bolesnika s visokim virusnim opterećenjem ($> 100\,000$ kopija/ml na početku terapije; ITT, 46% prema 55%; AT, 84% prema 93% za abakavir i indinavir prema redoslijedu navođenja).

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom, provedeno na 1147 odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju u kojem se uspoređivalo 3 režima: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) prema ZDV/3TC/EFV i prema ZDV/3TC/ABC. Nakon razdoblja praćenja s medijanom od 32 tjedna, trojna terapija s tri nukleozida ZDV/3TC/ABC pokazala se virološki inferiornom u odnosu na ostale dvije skupine, neovisno o inicijalnom virusnom opterećenju ($<$ ili $> 100\,000$ kopija/ml) s 26% ispitanika u terapijskoj skupini ZDV/3TC/ABC, 16% u terapijskoj skupini ZDV/3TC/EFV i 13% u skupini koja je primala 4 lijeka koji su kategorizirani je kao virološki neuspjeh (HIV RNA >200 kopija/ml). U 48. tjednu, udio ispitanika s HIV RNA <50 kopija/ml, slijedom navođenja bio je 63%, 80% i 86% za terapijske skupine ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV i ZDV/3TC/ABC/EFV. Povjerenstvo za praćenje sigurnosti ispitivanja, temeljem većeg udjela bolesnika s virološkim neuspjehom, u tom trenutku obustavilo je daljnje sudjelovanje u ispitivanju skupine ZDV/3TC/ABC. Ostale terapijske skupine nastavile su se ispitivati u slijepim uvjetima. Nakon razdoblja praćenja s medijanom od 144 tjedna, 25% ispitanika u terapijskoj grani ZDV/3TC/ABC/EFV i 26% u terapijskoj grani ZDV/3TC/EFV kategorizirano je kao skupina s virološkim neuspjehom. Između dvije terapijske grane nije bilo značajne razlike u vremenu potrebnom za razvoj prvog virološkog neuspjeha ($p=0,73$, log-rank test). U tom ispitivanju dodatak ABC u kombinaciju ZDV/3TC/EFV nije značajno poboljšao djelotvornost.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Nedostatak virološkog odgovora (HIV RNA >200 kopija/ml)	32 tjedna	26 %	16 %	13 %
	144 tjedna	-	26 %	25 %
Uspješan virološki odgovor (48 tjedana HIV RNA < 50 kopija/ml)		63 %	80 %	86 %

U malom, otvorenom, pilot ispitivanju koje je u tijeku u bolesnika koji ranije nisu primali antiretrovirusne lijekove udio bolesnika s virusnim opterećenjem kojeg se ne može otkriti (< 400 kopija/ml) nakon 24 tjedna liječenja s kombinacijom abakavira, lamivudina, zidovudina i efavirenza bio je oko 90% od čega je 80% imalo < 50 kopija/ml.

Ne postoje podaci o uporabi lijeka Trizivir u bolesnika koju ranije primali jaku terapiju, bolesnika kod kojih druge terapije nisu bile uspješne kao i bolesnika s uznapredovalom bolešću (CD4 stanice < 50 stanica/mm³).

Stupanj koristi ove nukleozidne kombinacije u bolesnika koji su ranije primali jaku terapiju ovisit će o prirodi i trajanju ranijeg liječenja tijekom kojeg je možda došlo do selekcioniranja HIV-1 varijanti s ukriženom rezistencijom na abakavir, lamivudin ili zidovudin.

Do danas ne postoji dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene lijeka Trizivir s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI) i inhibitorima proteaze (PI).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Abakavir, lamivudin i zidovudin se brzo i dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog sustava nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost peroralnog oblika abakavira, lamivudina i zidovudina u odraslih iznosi, prema redoslijedu navođenja, oko 83%, 80-85% te 60-70%.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom na bolesnicima zaraženima virusom HIV-1, farmakokinetički parametri dinamičke ravnoteže abakavira, lamivudina i zidovudina bili slični onima dobivenim kod primjene samo lijeka Trizivir ili onima kod primjene kombinirane terapije tabletom s kombinacijom lamivudina/zidovudina i abakavirom, a slični su bili i vrijednostima dobivenima u ispitivanju bioekvivalencije lijeka Trizivir koje se provodilo na zdravim dobrovoljcima.

Ispitivanje bioekvivalencije uspoređivalo je Trizivir s istodobno uzetim abakavirom 300 mg, lamivudinom 150 mg i zidovudinom 300 mg. Ispitivao se i učinak hrane na brzinu i omjer apsorpcije. Pokazano je da je Trizivir bioekvivalentan abakaviru 300 mg, lamivudinu 150 mg i zidovudinu 300 mg koji su primijenjeni kao odvojene tablete za vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} . Hrana je smanjivala brzinu apsorpcije lijeka Trizivir (blago smanjenje C_{max} (srednja vrijednost 18 – 32%) i povećavala vrijednost t_{max} (oko 1 sat), ali nije djelovala na raspon apsorpcije ($AUC_{0-\infty}$). Te promjene ne smatraju se klinički značajnima te se pri primjeni lijeka Trizivir ne preporučuju ograničenja vezana uz hranu.

Pri terapijskim dozama (jedna tableta lijeka Trizivir dva puta na dan) u bolesnika su izmjerene srednje vrijednosti (CV) ravnotežnog C_{max} za abakavir, lamivudin i zidovudin u plazmi bile, prema redoslijedu navođenja, 3,49 µg/ml (45%), 1,33 µg/ml (33%) i 1,56 µg/ml (83%). Odgovarajuće vrijednosti C_{min} nisu se mogle utvrditi za abakavir dok su za lamivudin bile 0,14 µg/ml (70 %) i 0,01 µg/ml (64 %) za zidovudin. Srednje vrijednosti (CV) AUC za abakavir, lamivudin i zidovudin tijekom razdoblja doziranja od 12 sati bile su redom 6,39 µg.h/ml (31%), 5,73 µg.h/ml (31%) i 1,50 µg.h/ml (47%).

Umjereno povećanje vrijednosti C_{max} (28%) zabilježeno je kod zidovudina kada je primjenjivan s lamivudinom, međutim, ukupna izloženost (AUC) nije se značajnije mijenjala. Zidovudin nema farmakokinetičkih učinaka na lamivudin. Zabilježen je učinak abakavira na zidovudin (C_{max} smanjen 20%) i lamivudin (C_{max} smanjen 35%).

Distribucija

Intravenska ispitivanja s abakavirom, lamivudinom i zidovudinom pokazala su da prividni srednji volumen distribucije iznosi oko 0,8, 1,3 i 1,6 l/kg, prema redoslijedu navođenja. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza i ograničeno se veže za glavni protein u plazmi, albumin (< 36% albumina u serumu *in vitro*). Vezanje zidovudina na proteine plazme iznosi 34% do 38%. Ispitivanja o vezanju na proteine plazme *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama veže slabo do umjereno (~ 49%) na proteine ljudske plazme. To upućuje na malu vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima uslijed istiskivanja s mjesta vezanja na proteine plazme.

Kod lijeka Trizivir se ne očekuju interakcije koje uključuju istiskivanje s veznog mjesta.

Podaci pokazuju da abakavir, lamivudin i zidovudin prodiru u središnji živčani sustav (SŽS) i ulaze u cerebrospinalnu tekućinu (CST). Srednji omjeri koncentracija lamivudina i zidovudina u SŽS/serumu 2 - 4 sata nakon peroralne primjene iznose oko 0,12 i 0,5, prema redoslijedu navođenja. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u SŽS i povezanost s kliničkom djelotvornošću nije poznat.

Ispitivanja s abakavirom pokazuju omjer CST-a u odnosu na plazmatsku AUC između 30 do 44%. Opažene vrijednosti vršnih koncentracija su 9 puta veće nego IC_{50} abakavira od 0,08 µg/ml ili 0,26 µM kad se abakavir daje u dozi od 600 mg dvaput na dan.

Biotransformacija

Metabolizam predstavlja manje važan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se najvećim dijelom uklanja izlučivanjem renalnim putem u nepromijenjenom obliku. Vjerojatnost metaboličkih interakcija lamivudina s drugim lijekovima je mala zbog niskog opsega metabolizma u jetri (5 - 10%) i slabog vezanja za plazmatske proteine.

Glavni metabolit zidovudina u plazmi i urinu je 5'-glukuronid i u tom se obliku putem bubrega izlučuje približno 50 - 80% primijenjene doze lijeka. Zidovudin se nakon intravenske primjene jednim djelom metabolizira u 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT).

Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a oko 2% primijenjene doze izlučuje se putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Glavni putevi metabolizma u čovjeka odvijaju se pomoću alkohol dehidrogenaze i glukuronidacije te se pri tome stvaraju 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid koji čine oko 66 % doze koja se izlučuje u urinu.

Eliminacija

Zabilježeno poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi 18 - 19 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi oko 0,32 l/h/kg, najvećim dijelom bubrežnim klirensom (> 70%) preko organskog kationskog transportnog sistema. Ispitivanja bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da disfunkcija bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. Preporučuje se smanjenje doze lamivudina u bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 30 ml/min (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanjima s intravenski primijenjenim zidovudinom izmjerena srednja vrijednost poluvremena života u plazmi iznosila je 1,1 sat, a prosječni sistemski klirens iznosio je 1,6 l/h/kg. Renalni klirens zidovudina procijenjen je na 0,34 l/h/kg, upućujući na pretežno izlučivanje glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Koncentracije zidovudina su povišene u bolesnika s uznapredovalim zatajenjem bubrega.

Srednja vrijednost poluvijeka abakavira je oko 1,5 sati. Nakon višestrukih oralnih doza abakavira od 300 mg dva puta na dan nije bilo značajnog nakupljanja lijeka. Eliminacija abakavira odvija se putem jetrenog metabolizma s kasnijom ekskrecijom metabolita primarno putem urina. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine oko 83% ukupne primijenjene doze koja se izlučuje urinom. Ostatak se eliminira fecesom.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički podaci su dobiveni odvojeno za abakavir, lamivudin i zidovudin. Ograničeni podaci o bolesnicima s cirozom jetre pokazuju da kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog smanjene glukuronidacije može doći do nakupljanja zidovudina. Podaci dobiveni u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre pokazuju da oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina.

Abakavir se primarno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg; medijan (raspon) AUC vrijednosti bio je 24.1 (10.4 do 54,8) ug.h/ml. Rezultati su pokazali srednji (90% CI) porast AUC-a abakavira od 1,89 puta [1,32; 2,70] te produljenje poluvremena eliminacije za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Ne može se dati konačna preporuka za redukciju doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru. Na temelju podataka dobivenih za abakavir i zidovudin, Trizivir se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Poluvrijeme izlučivanja lamivudina iznosi 5 - 7 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi oko 0,32 l/h/kg. Najvećim dijelom izlučuje se iz organizma putem bubrega (> 70%)

preko organskog kationskog transportnog sistema. Ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da disfunkcija bubrega utječe na eliminaciju lamivudina.

U ispitivanjima s intravenski primijenjenim zidovudinom izmjerena srednja vrijednost poluvremena života u plazmi iznosila je 1,1 sat, a srednji sistemski klirens iznosio je 1,6 l/h/kg. Renalni klirens zidovudina procijenjen je na 0,34 l/h/kg, upućujući na pretežno izlučivanje glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Koncentracije zidovudina su povišene u bolesnika s uznapredovalim zatajenjem bubrega.

Abakavir se primarno metabolizira putem jetre, a približno 2% se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti slična je kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i, prema tome, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno smanjenje doze.

Kako se može pokazati potreba za prilagodbom doze lamivudina i zidovudina u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), kod njih se preporučuje primjena odvojenih pripravaka abakavira, lamivudina i zidovudina. Trizivir je kontraindiciran u bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 65 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dostupnih podataka o učincima kombinacije abakavira, lamivudina i zidovudina u životinja. Klinički značajni toksikološki učinci ova tri lijeka su anemija, neutropenija i leukopenija.

Mutagenost i kancerogenost

Ni abakavir ni lamivudin ni zidovudin nisu bili mutageni u bakterijskim testovima, ali poput mnogih analoga nukleozida oni inhibiraju replikaciju stanične DNA u testovima na sisavcima *in vitro* npr. na stanicama limfoma miša.

Lamivudin nije pokazao nikakvu genotoksičnu aktivnost u studijama *in vivo* pri dozama koje uzrokuju koncentracije u plazmi do 40 - 50 puta više od kliničkih koncentracija. Zidovudin je pokazao klastogeni učinak u mikronukleusnom testu na miševima i štakorima pri ponavljanim oralnim dozama. U limfocitima u perifernoj krvi bolesnika s AIDS-om na liječenju zidovudinom uočen je veći broj razlomljenih kromosoma.

Jedno pilot ispitivanje je pokazalo da se zidovudin inkorporirao u DNA jezgre leukocita u odraslih osoba, uključujući trudnice, koji se liječe zidovudinom zbog HIV-1 infekcije ili radi prevencije prijenosa virusa s majke na dijete. Zidovudin se također ugradio u DNA leukocita iz pupčane vrpce novorođenčadi čije su majke liječene zidovudinom. U ispitivanjima transplacentarne genotoksičnosti na majmunima uspoređivao se sami zidovudin s kombinacijom zidovudina i lamivudina u dozama ekvivalentnim ljudskima. Ispitivanje je pokazalo da je kod fetusa koji su *in utero* bili izloženi kombinaciji došlo do opsežnije ugradnje DNA analoga nukleozida u više fetalnih organa i do većeg skraćivanja telomera nego kod onih koji su bili izloženi samo zidovudinu. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Ispitivanja su pokazala da visoke koncentracije abakavira danih *in vitro* i *in vivo* imaju slabi potencijal za izazivanje kromosomskih oštećenja te stoga treba odvagati potencijalni rizik za bolesnika u odnosu na očekivane učinke terapije.

Karcinogeni potencijal kombinacije abakavira, lamivudina i zidovudina nije ispitivan. U dugotrajnim ispitivanjima oralne karcinogenosti u štakora i miševa lamivudin nije pokazao nikakav karcinogeni potencijal. U ispitivanjima karcinogenosti peroralne uporabe zidovudina na miševima i štakorima opažena je kasna pojava tumora vaginalnog epitela. Daljnje ispitivanje intravaginalne karcinogeneze

potvrdila su hipotezu da su vaginalni tumori posljedica dugotrajne lokalne izloženosti vaginalnog epitela glodavaca visokim koncentracijama nemetaboliziranog zidovudina u urinu. Nisu zabilježene druge neoplazme vezane uz primjenu zidovudina u bilo kojeg spola obje vrste.

Dodatno, u miševa su provedena dva ispitivanja transplacentarne karcinogenosti. U jednom ispitivanju koje je proveo američki Nacionalni institut za rak zidovudin je primijenjen u najvećoj podnošljivoj dozi skotnim ženjkama od 12. do 18. dana gestacije. Godinu dana po okotu uočen je porast učestalosti neoplazmi pluća, jetre i ženskog reproduktivnog sustava u potomaka izloženih najvišoj dozi (420 mg/kg tjelesne težine pri okotu).

U drugom ispitivanju su miševima u razdoblju od 24 mjeseca davali zidovudin u dozama do 40 mg/kg, počevši prenatalno od 10. dana gestacije. Jedine posljedice primjene lijeka bili su kasni tumori vaginalnog epitela koji su se javljali približno u isto vrijeme i jednako često kao i u standardnoj studiji oralne karcinogenosti. Druga studija tako nije pružila dokaze da bi zidovudin djelovao kao transplacentarni karcinogen.

Zaključeno je da povećanje incidencije tumora u prvom ispitivanju transplacentarne karcinogenosti predstavlja hipotetski rizik kojeg treba odmjeriti prema dokazanoj terapijskoj koristi.

Ispitivanja karcinogenosti peroralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora pokazala su porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javljali su se na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki obje vrste, te u štakora na štitnoj žlijezdi mužjaka te u jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu u ženki.

Većina tih tumora nastala je pri najvišim dozama abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je tumor prepucijske žlijezde koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je do 3 i 7 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi tijekom terapije.

Iako klinički značaj ovih rezultata nije poznat, ovi podaci upućuju da potencijalna klinička korist nadmašuje karcinogeni rizik za ljude.

Toksičnost višekratnih doza

U toksikološkim ispitivanjima pokazalo se da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj ovih nalaza nije poznata. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja koji bi upućivali da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira primijećena je blaga degeneracija miokarda u miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je 7 do 24 puta veća od predviđene sistemske izloženosti u ljudi. Klinički značaj ovog nalaza nije određen.

Reproduktivna toksičnost

Lamivudin nije pokazao teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama, ali bilo je znakova koji su upućivali na porast rane smrtnosti embrija u kunića pri relativno niskoj sistemskoj izloženosti u usporedbi s onom u ljudi. Taj učinak nije uočen u štakora čak i pri izuzetno visokoj sistemskoj izloženosti.

Zidovudin ima sličan učinak u obje vrste, no samo pri visokoj sistemskoj izloženosti. Zidovudin primijenjen štakorima tijekom organogeneze, u dozama toksičnim za majku, pokazao je povećanu incidenciju malformacija, no nije bilo dokaza o fetalnim abnormalnostima kada je primjenjivan u manjim dozama.

Abakavir je pokazao toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u zečeva. Ovi nalazi uključuju smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, fetalni edem i porast varijacija/malformacija kostura, rane

intrauterine smrtnosti i mrtvorodenčadi. Iz tih podataka o embriofetalnoj toksičnosti ne mogu se izvući zaključci o teratogenom potencijalu abakavira.

Ispitivanja o plodnosti u štakora pokazuju da abakavir i lamivudin nisu imali učinaka na plodnost mužjaka ni ženki. Isto tako, ni lamivudin ni zidovudin nisu imali učinaka na plodnost. U muškaraca nije pokazano da primjena zidovudina ima utjecaj na broj, morfologiju ili pokretljivost spermija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična,
natrijev škroboglikolat (tipa A),
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete:

Opadry Green 03B11434 sadrži: hipromelozu, titanijev dioksid, polietilenglikol, boju indigo carmine aluminium lake i željezov oksid, žuti.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Trizivir tablete su dostupne u neprozirnim bijelim PCTFE/PVC-Al blister pakiranjima ili PVC/PCTFE/PVC-Al/papir blister pakiranjima sa sigurnosnom folijom za djecu koji sadrže 60 tableta ili HDPE bočicama sa sigurnosnim zatvaračem za djecu koje sadrže 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/156/002 – PCTFE/PVC/Al blister pakiranje (60 tableta)

EU/1/00/156/003 - pakiranje u bočici (60 tableta)

EU/1/00/156/004 - PVC/ PCTFE /PVC-Al/papir blister pakiranje (60 tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. prosinca 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studenoga 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Poljska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER x 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži:
abakavir 300 mg (u obliku abakavirsulfata)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjem, jer sadrži važne sigurnosne informacije.

UPOZORENJE! U slučaju simptoma koji upućuju na reakciju preosjetljivosti ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

"Povucite ovdje" (sa pričvršćenom Karticom s upozorenjem)

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

trizivir

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER x 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU x 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži:
abakavir 300 mg (u obliku abakavirsulfata)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjem, jer sadrži važne sigurnosne informacije.

UPOZORENJE! U slučaju simptoma koji upućuju na reakciju preosjetljivosti ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

"Povucite ovdje" (sa pričvršćenom Karticom s upozorenjem)

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/156/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trizivir

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA ZA BOČICU x 60 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži:
abakavir 300 mg (u obliku abakavirsulfata)
lamivudin 150 mg
zidovudin 300 mg

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/00/156/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

TRIZIVIR TABLETE - KARTICA S UPOZORENJEM (blister pakiranje i bočica)

1. STRANA

VAŽNO - KARTICA S UPOZORENJEM
TRIZIVIR (abakavirsulfat / lamivudin / zidovudin) tablete
Ovu karticu uvijek nosite sa sobom

Budući da Trizivir sadrži abakavir, neki bolesnici koji uzimaju Trizivir mogu razviti reakciju preosjetljivosti (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja **može biti opasna po život** ako se nastavi s uzimanjem lijeka Trizivir. **ODMAH SE JAVITE SVOM LIJEČNIKU koji će Vam savjetovati trebate li prestati uzimati Trizivir ako:**

1) dobijete osip po koži ILI

2) razvijete jedan ili više simptoma iz barem DVIJE od sljedećih skupina:

- vrućica
- nedostatak zraka, grlobolja ili kašalj
- mučnina ili povraćanje, proljev ili bol u trbuhu
- izrazit umor ili tupa bol ili opći osjećaj bolesti

Ako ste zbog takve reakcije prestali uzimati Trizivir, **VIŠE NIKADA NE SMIJETE UZIMATI** Trizivir niti druge lijekove koji sadrže abakavir (npr. **Kivexa, Ziagen ili Tiumeq**) jer **unutar nekoliko sati** možete razviti po život opasno sniženje krvnog tlaka ili smrt.

(pogledajte drugu stranu kartice)

2. STRANA

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako smatrate da imate reakciju preosjetljivosti na Trizivir. Ispod upišite podatke Vašeg liječnika:

Ime liječnika:.....

Tel:.....

Ako Vaš liječnik nije dostupan, hitno potražite savjet drugog liječnika (npr. hitni prijem najbliže liječničke ustanove).

Za općenite informacije o lijeku Trizivir kontaktirajte (umetnuti naziv lokalnog predstavnika i broj telefona)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- **Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.**

VAŽNO - Reakcije preosjetljivosti

Trizivir sadrži abakavir (koji je također djelatna tvar u lijekovima kao što su **Kivexa, Triumeq i Ziagen**). Neki bolesnici koji uzimaju abakavir mogu razviti **reakciju preosjetljivosti** (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja može biti opasna po život ako se nastavi s uzimanjem lijekova koji sadrže abakavir.

Morate pažljivo pročitati sve informacije u okviru 'Reakcije preosjetljivosti' u dijelu 4.

Pakiranje lijeka Trizivir sadrži i **Karticu s upozorenjem** kako bi podsjetila Vas i zdravstvene radnike na moguću preosjetljivost na abakavir. **Odvojite tu karticu i nosite je uvijek sa sobom.**

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Trizivir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trizivir
3. Kako uzimati Trizivir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trizivir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Trizivir i za što se koristi

Trizivir je namijenjen liječenju infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije) u odraslih bolesnika.

Trizivir sadrži tri djelatne tvari koje se koriste u liječenju HIV infekcija: abakavir, lamivudin i zidovudin. One pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova nazvanih *inhibitorima reverzne transkriptaze analoga nukleozida (NRTI)*.

Trizivir Vam pomaže u kontroli zdravstvenog stanja. Trizivir ne liječi infekciju HIV-om. On smanjuje količinu virusa u Vašem tijelu i održava je na niskoj razini. To pomaže organizmu da poveća broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu pomaganja Vašem organizmu u obrani od infekcije.

Ne odgovaraju svi bolesnici na liječenje lijekom Trizivir na isti način. Liječnik će nadzirati učinkovitost Vašeg liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trizivir

Nemojte uzimati Trizivir

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na abakavir (ili bilo koji lijek koji sadrži abakavir — **Kivexa, Triumeq ili Ziagen**), lamivudin ili zidovudin, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4.

- ako imate **tešku bolest bubrega**
- ako imate **vrlo nizak broj crvenih krvnih stanica** (anemija) ili **vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica** (neutropenija).

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s lijekom Trizivir

Neki bolesnici koji uzimaju Trizivir su pod većim rizikom od razvoja ozbiljnih nuspojava. Morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako imate umjerenu ili tešku bolest jetre
- ako ste nekada imali **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju virusom hepatitisa B, nemojte prestajati uzimati Trizivir bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom jer bi se hepatitis mogao vratiti)
- ako ste izrazite **prekomjerne tjelesne težine** (posebice ako ste žena)

Obavijestite svog liječnika ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas prije nego uzmete Trizivir.

Možda ćete trebati dodatne pretrage, uključujući krvne pretrage, dok uzimate terapiju.

Pogledajte dio 4 za više informacija.

Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija). **Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4 ove upute.**

Rizik od kardiovaskularnih događaja

Ne može se isključiti da abakavir može povećati rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja (problema sa srcem i krvnim žilama).

Obavijestite svog liječnika ako imate problema sa srcem i krvnim žilama, ako pušite ili imate druge bolesti koje mogu povećati rizik od bolesti srca i krvnih žila kao što su visoki krvni tlak ili dijabetes. Nemojte prestati uzimati Trizivir, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Obratite pozornost na važne simptome

Neki ljudi koji uzimaju Trizivir razvijaju i druga stanja koja mogu biti ozbiljna. Zbog toga morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost prilikom uzimanja lijeka Trizivir.

Pozorno pročitajte informacije 'Ostale moguće nuspojave lijeka Trizivir' u dijelu 4 ove upute.

Drugi lijekovi i Trizivir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i druge lijekove kupljene bez recepta.

Zapamtite da svakako obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako započnete uzimati nove lijekove dok uzimate istodobno Trizivir.

Ovi lijekovi se ne smiju uzimati zajedno s lijekom Trizivir:

- stavudin ili emtricitabin, za liječenje **infekcije HIV-om**
- drugi lijekovi koji sadrže lamivudin, za liječenje **infekcije HIV-om** ili **hepatitisom B**
- ribavirin ili injekcije ganciklovira za liječenje **virusnih infekcija**
- visoke doze **kotrimoksazola**, antibiotika.

- kladribin, za liječenje **leukemije vlasastih stanica**
- Obavijestite svog liječnika** ako se liječite bilo kojim od navedenih lijekova.

Neki lijekovi mogu povećati mogućnost razvoja nuspojava ili pogoršati postojeće nuspojave.

Oni uključuju:

- natrijev valproat, za liječenje **epilepsije**
- interferon, za liječenje **virusnih infekcija**
- pirimetamin, za liječenje **malarije** i ostalih infekcija parazitima
- dapson, za sprječavanje **upale pluća** i liječenje kožnih infekcija
- flukonazol ili flucitozin, za liječenje **gljivičnih infekcija** poput **kandidijaze**
- pentamidin ili atovakuon, za liječenje infekcija poput **upale pluća uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*** (koja se često naziva PCP)
- amfotericin ili kotrimoksazol, za liječenje **gljivičnih i bakterijskih infekcija**
- probenecid, za liječenje **gihta** i sličnih stanja, te ako se uzima sa nekim antibioticima kako bi bio učinkovitiji
- metadon, koji se koristi kao **nadomjesna terapija za heroin**
- vinkristin, vinblastin ili doksorubicin, za liječenje **raka**.

Obavijestite svog liječnika ako se liječite bilo kojim od navedenih lijekova.

Neki lijekovi imaju interakciju s lijekom Trizivir

Oni uključuju:

- **klaritromicin**, antibiotik

Ako uzimate klaritromicin, lijek uzmite najmanje 2 sata prije ili nakon što ste uzeli Trizivir.

- **fenitoin**, za liječenje **epilepsije**.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate fenitoin. Liječnik bi Vas trebao nadzirati dok uzimate Trizivir.

- lijekovi (obično u tekućem obliku) koji sadrže **sorbitol i druge šećerne alkohole** (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova.

- **riocigvat**, za liječenje **visokog krvnog tlaka u krvnim žilama** (plućnim arterijama) koje dovode krv iz srca u pluća.

Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu riocigvata budući da abakavir može povećati razinu riocigvata u krvi.

Metadon i Trizivir

Abakavir povećava brzinu kojom se metadon uklanja iz organizma. Ako uzimate metadon, bit ćete nadzirani zbog razvoja simptoma odvikavanja. Vaša doza metadona će se možda trebati prilagoditi.

Trudnoća

Ako ste trudni, ako zatrudnite ili ako planirate trudnoću, razgovarajte odmah sa svojim liječnikom o mogućim koristima i rizicima za Vas i Vaše dijete zbog uzimanja lijeka Trizivir tijekom trudnoće.

Trizivir i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece.

Ako ste Trizivir uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om infekcija može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Mala količina sastojaka lijeka Trizivir također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od lijeka Trizivir možete osjećati vrtoglavicu ili neku drugu nuspojavu zbog koje možete biti manje oprezni.

Ne vozite i ne upravljajte sa strojevima ako se ne osjećate dobro.

Važne informacije o drugim sastojcima Trizivir tableta.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Trizivir

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ostanite u redovitom kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati Trizivir bez prethodnog savjetovanja s njim.

Koliko uzeti

Uobičajena doza lijeka Trizivir za odrasle je jedna tableta dvaput na dan.

Tablete uzimajte redovito tako da između svake tablete imate približno 12 sati.

Tablete progutajte cijele s malo vode. Trizivir se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Trizivir nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše lijeka Trizivir, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, ili se javite za savjet u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Trizivir

Ako zaboravite jednu dozu, uzmite je čim se sjetite. Zatim nastavite s terapijom kao prije.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Važno je da Trizivir uzimate redovito jer ako ga neredovito uzimate tada možda više neće djelovati protiv infekcije HIV-om te se može povećati rizik od reakcije preosjetljivosti.

Ako prestanete uzimati Trizivir

Ako ste prestali uzimati Trizivir iz bilo kojeg razloga - posebice zato što mislite da imate nuspojave ili neku drugu bolest:

Javite se svom liječniku prije nego ga ponovno počnete uzimati. Liječnik će provjeriti jesu li Vaši simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **reći će Vam da više nikad ne uzimate Trizivir ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir (npr. Kivexa, Triumeq ili Ziagen).** Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati Trizivir, možda će Vas uputiti da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

4. **Moguće nuspojave**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Liječenje lijekom Trizivir često uzrokuje gubitak masnog tkiva u nogama, rukama i licu (*lipoatrofija*). Taj gubitak tjelesne masti nije se potpuno oporavio nakon prekidanja liječenja zidovudinom. Vaš liječnik treba nadzirati znakove lipoatrofije. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakav gubitak masnog tkiva u Vašim nogama, rukama i licu. Kad se ti znakovi pojave, valja prekinuti primjenu lijeka Trizivir i promijeniti Vaše liječenje HIV-a.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Za vrijeme liječenja infekcije HIV-om ponekad je teško razlučiti je li simptom nuspojava lijeka Trizivir ili nekog drugog lijeka koji uzimate ili je to učinak same infekcije HIV-om. **Iz tog razloga, jako je važno da razgovarate sa svojim liječnikom o svim promjenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija), koja se u ovoj uputi opisuje u posebno označenom okviru "Reakcije preosjetljivosti".

Vrlo je važno da je pročitate i razumijete informacije o toj ozbiljnoj reakciji.

Kao i niže navedene nuspojave za Trizivir, i druga stanja mogu se razviti za vrijeme terapije.

Stoga je važno pročitati informacije navedene u ovom dijelu ispod pod naslovom 'Ostale moguće nuspojave lijeka Trizivir'.

Reakcije preosjetljivosti

Trizivir sadrži **abakavir** (koji je također djelatna tvar u lijekovima **Kivexa**, **Triumeq** i **Ziagen**). Abakavir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti primijećene češće u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

Tko može zadobiti ovakve reakcije?

Svatko tko uzima Trizivir može razviti reakciju preosjetljivosti na abakavir koja može ugroziti život bolesnika ako nastavi uzimati Trizivir.

Prije ćete razviti takvu reakciju ako imate gen pod nazivom **HLA-B*5701** (ali možete dobiti ovakvu reakciju i ako nemate taj gen). Trebali biste biti testirani na taj gen prije nego Vam Trizivir bude propisan kao terapija. **Ako znate da imate taj gen, obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Trizivir.**

Reakcija preosjetljivosti razvila se u približno 3 do 4 na svakih 100 bolesnika koji su se liječili abakavirom u kliničkim ispitivanjima, a nisu imali gen HLA-B*5701.

Koji su simptomi?

Najčešći simptomi su:

- **vrućica** (visoka temperatura) i **osip po koži**.

Ostali česti simptomi su:

- mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu (abdomenu), izraziti umor.

Ostali simptomi uključuju:

Bolove u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijedovi u ustima, nizak krvni tlak, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

Kada se javljaju ovakve reakcije?

Reakcije preosjetljivosti mogu započeti u bilo koje vrijeme terapije lijekom Trizivir, no najčešće tijekom prvih 6 tjedana liječenja.

Odmah obavijestite svog liječnika:

1 ako dobijete osip po koži, ILI

2 ako se pojave simptomi iz barem dvije od sljedećih grupa simptoma:

- vrućica
- nedostatak zraka, grlobolja ili kašalj
- mučnina ili povraćanje, proljev ili bol u trbuhu
- osjećaj izrazitog umora ili tupih bolova, ili opći osjećaj bolesti.

Liječnik Vas može savjetovati da prestanete uzimati Trizivir.

Ako ste prestali uzimati Trizivir

Ako ste prestali uzimati Trizivir zbog reakcije preosjetljivosti, **ne smijete VIŠE NIKADA uzimati Trizivir ili bilo koji lijek koji sadrži abakavir (npr. Kivexa, Triumeq ili Ziagen).** Ako to učinite, već unutar nekoliko sati Vaš krvni tlak može se spustiti do opasno niskih vrijednosti, što može uzrokovati smrt.

Ako ste prestali uzimati Trizivir iz bilo kojeg razloga - posebice zato što mislite da imate nuspojave ili neku drugu bolest:

Obavijestite svog liječnika prije nego ponovno započnete s terapijom. Vaš liječnik će provjeriti jesu li Vaši simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **reći će Vam da više nikad ne uzimate Trizivir ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir (npr. Kivexa, Triumeq ili Ziagen).** Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati Trizivir, možda će Vas uputiti da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

Ako ste preosjetljivi na Trizivir, vratite sve neiskorištene tablete na sigurno odlaganje. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

Pakiranje lijeka Trizivir sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene radnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti **u više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- mučnina.

Česte nuspojave

Mogu se javiti **u manje od 1 na 10** osoba:

- reakcija preosjetljivosti
- povraćanje
- proljev
- bolovi u trbuhu

- gubitak apetita
- osjećaj omaglice
- umor, nedostatak energije
- vrućica (visoka temperatura)
- osjećaj opće slabosti
- teškoće pri spavanju (nesanica)
- mišićna bol i neugoda
- bol u zglobovima
- kašalj
- iritacija nosa ili curenje nosa
- kožni osip
- gubitak kose.

Česte nuspojave koje se mogu pokazati u krvnim pretragama:

- niski broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili niski broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija* ili *leukopenija*)
- porast razine jetrenih enzima
- povišena razina *bilirubina* (tvari koja se stvara u jetri) u krvi zbog koje Vam koža može izgledati žuta.

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti **u manje od 1 na 100** osoba:

- osjećaj nedostatka zraka
- vjetrovi (*nadutost*)
- svrbež
- slabost u mišićima.

Manje česta nuspojava koja se može pokazati u krvnim pretragama:

- smanjenje broja trombocita, krvnih pločica važnih za zgrušavanje krvi (trombocitopenija), ili svih vrsta krvnih stanica (*pancitopenija*).

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti **u manje od 1 na 1000** osoba:

- poremećaji jetre, kao što su žutica, povećana ili 'masna' jetra, upala (*hepatitis*)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi, *pogledajte sljedeći odjeljak 'Ostale moguće nuspojave na Trizivir'*)
- upala gušterače (*pankreatitis*)
- bol u prsima, bolest srčanog mišića (*kardiomiopatija*)
- napadaji (konvulzije)
- osjećaj depresije ili tjeskobe, nemogućnost uspostavljanja koncentracije, osjećaj mamurnosti
- probavne tegobe, poremećaj okusa
- promjene boje noktiju, kože, sluznice u ustima
- osjećaj kao kod gripe - zimica i znojenje
- osjećaj trnaca u koži (kao bockanje iglicama)
- osjećaj slabosti u udovima
- razgradnja mišićnog tkiva
- utrnulost
- češće mokrenje
- povećanje dojki u muškaraca.

Rijetke nuspojave koje se mogu pokazati u krvnim pretragama:

- povišena razina enzima koji se zove amilaza
- zatajenje stvaranja novih crvenih krvnih stanica iz koštane srži (*izolirana aplazija crvenih krvnih stanica*).

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti **u manje od 1 na 10 000** osoba:

- kožni osip, koji može stvarati mjehuriće na koži i izgledati kao male mete (tamne točke u središtu, okružene svijetlim područjem s tamnim prstenom na rubu) (*erythema multiforme*)
- široko rasprostranjen osip s mjehurićima i ljuštenjem kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens–Johnson syndrome*), i u težim oblicima koji uzrokuju ljuštenje kože u više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*).

Ako primijetite bilo koju od navedenih simptoma hitno obavijestite liječnika.

Vrlo rijetka nuspojava koja se može pokazati u krvnim pretragama:

- zatajenje stvaranja novih crvenih ili bijelih krvnih stanica iz koštane srži (*aplastična anemija*).

Ako dobijete nuspojave

Ako se bilo koja od nuspojava pogorša ili Vam smeta, ili ako primijetite neku nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je **obavijestiti liječnika ili ljekarnika**.

Ostale moguće nuspojave lijeka Trizivir

Trizivir može uzrokovati druga stanja koja se mogu razviti za vrijeme liječenja HIV-a.

Simptomi infekcije i upale

Stare infekcije mogu se razbuktati

Bolesnici s uznapređovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su skloniji razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističke infekcije). Kada takvi bolesnici započnu liječenje može se dogoditi da dođe do ponovne aktivacije starijeg, do tada skrivenog upalnog procesa koji može uzrokovati znakove i simptome upale. Ti simptomi su vjerojatno uzrokovani jačanjem imunološkog sustava, pri čemu tijelo započinje borbu s tim infekcijama. Simptomi obično uključuju **vrućicu** te neke od sljedećih simptoma:

- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti i više mjeseci nakon što počnete uzimati lijek za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

Ako razvijete bilo koji od simptoma infekcije prilikom uzimanja lijeka Trizivir:

Odmah obavijestite svog liječnika. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju prije nego što se savjetujete sa svojim liječnikom.

Laktacidoza je rijetka, ali ozbiljna nuspojava

Neki ljudi koji uzimaju Trizivir razvijaju stanje koje se zove laktacidoza, zajedno s povećanjem jetre.

Laktacidoza je uzrokovana nakupljanjem mliječne kiseline u tijelu. Rijetko se javlja, a ako se javi to je obično nakon nekoliko mjeseci liječenja. Može postati po život opasna, uzrokujući zatajenje unutarnjih organa.

Laktacidoza će se prije razviti u bolesnika koji već imaju bolest jetre ili su pretili (sa znatno prekomjernom tjelesnom težinom), posebice žene.

Znakovi laktacidoze uključuju:

- mučninu, povraćanje
- bol u trbuhu
- opće loše osjećanje
- gubitak apetita, gubitak tjelesne težine
- duboko, ubrzano i otežano disanje
- utrnulost ili slabost u udovima.

Za vrijeme liječenja liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave znakova laktacidoze. Ako imate bilo koji od gore navedenih simptoma ili bilo koje druge simptome koji Vas zabrinjavaju:

Posjetite svog liječnika čim je prije moguće.

Možete imati problema s Vašim kostima

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV razvijaju stanje koje nazivamo osteonekroza. U tom stanju, dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kosti krvlju. Stoga bolesnici mogu biti skloniji razviti to stanje:

- ako su uzimali kombiniranu terapiju kroz duže razdoblje
- ako su isto tako uzimali protuupalne lijekove zvane kortikosteroidi
- ako konzumiraju alkohol
- ako im je imunološki sustav vrlo oslabljen
- ako su pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- ukočenost zglobova
- tupe bolove i probadanja (posebice u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako ste primijetili neki od ovih simptoma:

Obavijestite svog liječnika.

Ostali učinci koji se mogu pojaviti u krvnim pretragama

Trizivir može isto tako uzrokovati:

- povišene razine mliječne kiseline u krvi koje u rijetkim slučajevima mogu dovesti do laktacidoze

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Trizivir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Trizivir sadrži

Djelatne tvari u jednoj Trizivir filmom obloženoj tableti su 300 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata), 150 mg lamivudina i 300 mg zidovudina.

Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat u jezgri tablete. Ovojnica tablete sadrži hipromelozu, titanijev dioksid, polietilenglikol, te boju indigo carmine aluminium lake i žuti željezov oksid.

Kako Trizivir izgleda i sadržaj pakiranja

Trizivir filmom obložene tablete imaju na jednoj strani utisnutu oznaku 'GX LL1'. Plavo/zelene su boje i oblika kapsule, a dostupne su u blister pakiranjima od 60 tableta i bočicama sa sigurnosnim poklopcem za djecu koje sadrže 60 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV Ltd
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline
Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za abakavir/lamivudin/zidovudin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o kardiovaskularnim događajima kod primjene abakavira dostupne iz literature, uključujući vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je potrebno revidirati upozorenja i mjere opreza pri uporabi za lijekove koji sadrže abakavir kako bi se primjereno odrazile trenutno poznate informacije o kardiovaskularnim događajima te da, sukladno važećim smjernicama za liječenje, u informacije o lijeku također treba uvrstiti preporuku o izbjegavanju primjene lijekova koji sadrže abakavir u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže abakavir/lamivudin/zidovudin.

Nakon ocjene PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za abakavir/lamivudin/zidovudin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) abakavir/lamivudin/zidovudin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.