

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține abacavir 300 mg (sub formă de sulfat), lamivudină 150 mg și zidovudină 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat 300 mg/150 mg/300 mg conține sodiu 2,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate cu formă asemănătoare unor capsule, de culoare albastru-verde marcate cu „GX LL1” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trizivir este indicat pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1). Această asociere în doze fixe înlocuiește utilizarea separată, în doze similare, a celor trei componente (abacavir, lamivudină și zidovudină). Se recomandă începerea tratamentului cu abacavir, lamivudină, și zidovudină administrate separat în primele 6-8 săptămâni (vezi pct. 4.4). Alegerea acestei asocieri în doze fixe ar trebui să se bazeze nu doar pe potențiala creștere a complianței, ci mai ales pe eficacitatea și riscurile așteptate legate de utilizarea celor trei analogi nucleozidici.

Demonstrarea beneficiului tratamentului cu Trizivir se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate la pacienți netratați anterior sau care aveau o experiență moderată cu antiretrovirale și a căror boală nu era în stadiu avansat. Este necesară atenție deosebită în alegerea terapiei la pacienții cu încărcare virală mare (>100 000 copii/ml) (vezi pct. 5.1).

În general, supresia virală obținută cu un regim de tratament triplu de nucleozide poate fi inferioară celei obținute cu alte terapii multiple, incluzând în special inhibitorii de protează sau inhibitorii non-nucleozidici de revers transcriptază cu efect de potențare, de aceea, utilizarea Trizivir trebuie luată în considerare numai în circumstanțe speciale (de exemplu infecție concomitentă cu tuberculoză).

Înainte de începerea tratamentului cu abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B*5701 pentru toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială (vezi pct.4.4). Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B*5701.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doza de Trizivir recomandată la adulți (cu vârste de peste 18 ani) este de un comprimat de două ori pe zi.

Trizivir poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru situațiile în care este indicată întreruperea terapiei cu una dintre substanțele active din Trizivir sau reducerea dozei sunt disponibile medicamente separate care conțin abacavir, lamivudină și zidovudină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deși nu este necesară ajustarea dozei de abacavir la pacienții cu afectare renală, concentrațiile de lamivudină și zidovudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală datorită clearance-ului scăzut (vezi pct. 4.4). De aceea, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor acestora, se recomandă administrarea de medicamente separate care conțin abacavir, lamivudină și zidovudină la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min). Medicii trebuie să citească Rezumatul Caracteristicilor Produsului al fiecărui medicament în parte. Trizivir nu trebuie administrat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă, prin urmare utilizarea Trizivir nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) este necesară monitorizarea atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatică ale abacavirului, dacă este posibil (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici

În prezent nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu vârste peste 65 de ani. Se recomandă precauție specială la acest grup de vârstă din cauza modificărilor asociate vârstei cum ar fi scăderea funcției renale și alterarea parametrilor hematologici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Trizivir la adolescenți și copii nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Ajustarea dozelor la pacienții cu reacții adverse hematologice

Poate fi necesară ajustarea dozelor de zidovudină în cazul scăderii hemoglobinemiei sub 9 g/dl sau 5,59 mmol/l sau în cazul scăderii numărului de neutrofile sub $1,0 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.3 și 4.4). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Trizivir, trebuie utilizate medicamente separate care conțin abacavir, lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să citească Rezumatul Caracteristicilor Produsului al fiecărui medicament în parte.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Vezi pct. 4.4 și 4.8.

Pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Datorită substanței active zidovudină, este contraindicată administrarea Trizivir la pacienții cu un număr scăzut de neutrofile ($<0,75 \times 10^9/l$) sau cu valori scăzute ale hemoglobinemiei ($<7,5$ g/dl sau 4,65 mmol/l) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La acest punct sunt incluse atenționările și precauțiile speciale importante pentru abacavir, lamivudină și zidovudină. Nu există atenționări și precauții suplimentare importante pentru asocierea Trizivir.

Reacții de hipersensibilitate (vezi, de asemenea, pct. 4.8)

Abacavir este asociat cu un risc de reacții de hipersensibilitate (RHS) (vezi pct 4.8) caracterizate prin manifestări ca febră și/sau erupții cutanate cu alte simptome indicând implicarea mai multor organe. Au fost observate RHS la abacavir, unele dintre acestea punând viața în pericol, și în cazuri rare fiind letale, dacă nu au fost controlate corespunzător.

Riscul de RHS asociate cu administrarea abacavir este semnificativ la pacienții purtători ai alelei HLA-B*5701. Cu toate acestea, RHS asociate cu administrarea abacavir au fost raportate cu o frecvență scăzută la pacienții care nu sunt purtători ai acestei alele.

Ca urmare, următoarele reguli trebuie respectate:

- Trebuie verificat întotdeauna statusul alelei HLA-B*5701 înainte de inițierea terapiei.
- Tratamentul cu Trizivir nu trebuie niciodată inițiat la pacienții cu alela HLA-B*5701 pozitivă, nici la pacienții cu alela HLA-B*5701 negativă care au avut o suspiciune de RHS la abacavir la un tratament anterior cu abacavir (de exemplu Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Tratamentul cu Trizivir trebuie întrerupt imediat**, chiar în absența alelei HLA-B*5701, dacă este suspectată o RHS. Întârzierea întreruperii tratamentului cu Trizivir după declanșarea hipersensibilității poate determina o reacție care să pună viața în pericol.
- După oprirea tratamentului cu Trizivir ca urmare a suspectării unei RHS, **tratamentul cu Trizivir sau cu orice alt medicament care conține abacavir** (de exemplu Kivexa, Ziagen, Triumeq) **nu mai trebuie** reinițiat niciodată.
- Reluarea administrării de medicamente care conțin abacavir, în urma unei RHS datorate abacavir poate determina o revenire imediată a simptomelor, în decurs de câteva ore. De regulă, revenirea este mult mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială, care pune viața în pericol, și deces.
- Pentru a evita reînceperea tratamentului cu abacavir, pacienții care s-au confruntat cu o RHS trebuie sfătuiți să arunce comprimatele de Trizivir ramase.

Descrierea clinică a RHS la abacavir

RHS determinate de abacavir au fost bine caracterizate în cadrul studiilor clinice și pe parcursul expunerii de după punerea pe piață. De regulă, simptomele au apărut în primele șase săptămâni (durata medie până la debut este de 11 zile) de la începerea tratamentului cu abacavir, **deși aceste reacții pot apărea oricând în timpul terapiei.**

Aproape toate RHS determinate de abacavir includ febră și/sau erupție cutanată. Alte semne și simptome observate ca manifestări ale RHS la abacavir sunt prezentate în detaliu la pct. 4.8 (Descrierea reacțiilor adverse selectate), inclusiv simptomele respiratorii și gastro-intestinale. Este important de știut că astfel de simptome **pot determina diagnosticarea greșită a RHS ca boală respiratorie (pneumonie, bronșită, faringită), sau gastroenterită.**

Simptomele asociate cu RHS sunt agravate de continuarea terapiei și pot fi pune în pericol viața. Aceste simptome se remit, de obicei, după întreruperea administrării de abacavir.

Rareori, pacienții care au întrerupt tratamentul cu abacavir din alte cauze decât simptomele RHS s-au confruntat cu reacții care pun viața în pericol, în decurs de câteva ore de la reinițierea terapiei cu abacavir (vezi punctul. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate). Reînceperea administrării de abacavir la astfel de pacienți trebuie efectuată într-un cadru în care se poate acorda asistență medicală de urgență.

Acidoza lactică

În cazul utilizării zidovudinei a fost raportată apariția acidozei lactice, asociată de obicei cu hepatomegalie și cu steatoză hepatică. Simptomele inițiale (hiperlactatemie simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și durere abdominală), stare de rău general nespecifică, scăderea apetitului alimentar, scădere în greutate, simptome respiratorii (respirație accelerată și/sau profundă) sau simptome neurologice (inclusiv slăbiciune musculară).

Acidoza lactică are o mortalitate ridicată și se poate asocia cu pancreatită, insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

Acidoza lactică apare, în general, după câteva sau mai multe luni de tratament.

Tratamentul cu zidovudină trebuie întrerupt în cazul apariției hiperlactatemiei simptomatice și acidozei metabolice/lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

Se recomandă precauție în cazul administrării zidovudinei la orice pacient (în special în cazul femeilor obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau cu alți factor de risc cunoscuți pentru boală hepatică și steatoză hepatică (inclusiv administrarea anumitor medicamente și consumul de alcool etilic). Pacienții cu infecție asociată cu virusul hepatitei C, aflați în tratament cu interferon alfa și ribavirină, pot constitui o categorie cu risc special.

Pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați cu atenție.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Lipoatrofie

Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, care a fost asociată cu toxicitate mitocondrială. Incidența și severitatea lipoatrofiei sunt asociate cu expunerea simultană. Această dispariție a țesutului adipos, evidențiată în special la nivelul feței, membrilor și feselor, poate fi ireversibilă la trecerea către un regim terapeutic fără zidovudină. În timpul tratamentului cu zidovudină și cu medicamente care conțin zidovudină (Combivir și Trizivir), pacienții trebuie supuși unei evaluări periodice pentru evidențierea semnelor de lipoatrofie. În situația în care există suspiciune de apariție a lipoatrofiei, trebuie utilizată o schemă alternativă de tratament.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmaticice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Reacții adverse hematologice

Apariția anemiei, neutropeniei și leucopeniei (de obicei secundară neutropeniei) poate fi anticipată la pacienții care primesc zidovudină. Acestea apar mai frecvent în cazul utilizării unor doze mai mari de zidovudină (1200-1500 mg/zi) și la pacienții cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului, în special la cei cu stadii avansate ale bolii HIV. De aceea, trebuie monitorizați cu atenție parametrii hematologici (vezi pct. 4.3) la pacienții care primesc Trizivir. Aceste efecte hematologice nu sunt observate, de obicei, în primele patru până la șase săptămâni de terapie. La pacienții cu stadii avansate simptomatice ale bolii HIV, se recomandă, în general, efectuarea de teste sanguine cel puțin o dată la două săptămâni în timpul primelor trei luni de terapie și cel puțin o dată pe lună după aceea.

La pacienții cu stadii inițiale ale bolii HIV, reacțiile adverse hematologice apar rareori. În funcție de starea generală a pacientului, testele sanguine pot fi efectuate mai puțin frecvent, de exemplu între o dată pe lună și o dată la trei luni. Poate fi necesară ajustarea suplimentară a dozelor de zidovudină în cazul apariției anemiei sau mielosupresiei severe în timpul tratamentului cu Trizivir, sau la pacienții la cu afectare preexistentă a măduvei osoase hematogene, de exemplu hemoglobinemie <9 g/dl (5,9 mmol/l) sau cu număr de neutrofile <1,0 x 10⁹/l (vezi pct. 4.2). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Trizivir, trebuie utilizate medicamente separate care conțin zidovudină, abacavir și lamivudină. Medicii trebuie să citească Rezumatul Caracteristicilor Produsului al fiecărui medicament în parte.

Pancreatită

Rar, au apărut cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu abacavir, lamivudină și zidovudină. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste cazuri s-au datorat tratamentului cu aceste medicamente sau bolii HIV subiacente. Tratamentul cu Trizivir trebuie oprit imediat dacă apar semne clinice, simptome sau anomalii de laborator sugestive pentru diagnosticul de pancreatită.

Afecțiuni hepatice

Dacă lamivudina este utilizată în același timp pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și virusul hepatitic B (VHB), informații suplimentare referitoare la utilizarea lamivudinei în tratamentul hepatitei B sunt disponibile în RCP-ul produsului Zeffix.

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al administrării Trizivir la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente importante. Administrarea Trizivir nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală asociată prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și care pun în pericol viața. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatită B sau C, medicii trebuie să citească, de asemenea, și informațiile aferente acestor medicamente.

Dacă se întrerupe administrarea de Trizivir la pacienții care au și infecție cu virusul hepatitic B, se recomandă monitorizarea periodică a testelor funcționale hepatice și a markerilor de replicare virală VHB, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei (vezi RCP-ul produsului Zeffix).

Pacienții cu tulburare hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcționale hepatice în timpul terapiei antiretrovirale asociate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului.

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B sau C

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudină, din cauza riscului crescut de apariție a anemiei (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Deoarece nu există suficiente date, nu se recomandă utilizarea Trizivir la copii și adolescenți. La acest grup de pacienți, este deosebit de dificilă identificarea reacțiilor de hipersensibilitate.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale asociate (TARA), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni după începerea TARA. Exemple semnificative sunt retinita cu virus citomegalic, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Infecții cu germeni oportuniști

Pacienții trebuie informați că Trizivir sau orice alt tratament antiretroviral nu vindecă infecția HIV și că pot să facă în continuare infecții cu germeni oportuniști și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână în continuare sub supravegherea clinică atentă a unui medic experimentat în tratarea bolilor asociate infecției cu HIV.

Evenimente cardiovasculare

Cu toate că, datele obținute din studii clinice și observaționale cu abacavir prezintă rezultate inconsecvente, mai multe studii sugerează un risc crescut de evenimente cardiovasculare (în special infarct miocardic) la pacienții tratați cu abacavir. Prin urmare, atunci când se prescrie Trizivir, se vor lua măsuri pentru reducerea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu, fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie).

În plus, atunci când se tratează pacienții cu risc cardiovascular crescut, trebuie luate în considerare opțiunile de tratament alternative față de terapia cu abacavir.

Administrarea la subiecți cu insuficiență renală moderată

Pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min cărora li se administrează Trizivir pot prezenta o expunere la lamivudină (ASC) de 1,6-3,3 ori mai mare comparativ cu pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min. Nu sunt disponibile date privind siguranța din studii randomizate, controlate, de comparare a Trizivir cu componentele individuale la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min la care s-au administrat doze ajustate de lamivudină. În studiile inițiale pentru acordarea autorizației de punere pe piață, în cazul administrării de lamivudină în asociere cu zidovudină, expunerile mai mari la lamivudină au fost asociate cu rate mai mari de toxicitate hematologică (neutropenie și anemie), deși întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei sau anemiei a fost raportată la <1% dintre subiecți. Este posibil să apară și alte evenimente adverse asociate cu administrarea lamivudinei (cum ar fi tulburări gastro-intestinale și hepatice).

Pacienții cu valori persistente ale clearance-ului creatininei cuprinse între 30 și 49 ml/min tratați cu Trizivir trebuie să fie monitorizați pentru apariția evenimentelor adverse asociate cu administrarea lamivudinei, în special pentru toxicitatea hematologică. În cazul apariției sau agravării neutropeniei sau anemiei, este indicată ajustarea dozei de lamivudină, conform informațiilor de prescriere pentru lamivudină, ceea ce nu se poate realiza cu Trizivir. Tratamentul cu Trizivir trebuie întrerupt și trebuie utilizate componentele individuale pentru asigurarea schemei terapeutice.

Interacțiuni medicamentoase

Până în prezent nu există suficiente date despre siguranța și eficacitatea administrării Trizivir concomitent cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) sau inhibitori de protează (IP) (vezi pct. 5.1).

Trizivir nu trebuie administrat cu alte medicamente care conțin lamivudină sau medicamente care conțin emtricitabină.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a stavudinei cu zidovudina (vezi pct. 4.5).

Combinația lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trizivir conține abacavir, lamivudină și zidovudină; prin urmare, orice interacțiune identificată pentru fiecare substanță activă în parte, poate să apară și în cazul utilizării Trizivir. Studiile clinice au demonstrat că nu există interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic între abacavir, lamivudină și zidovudină.

Abacavirul este metabolizat de enzimele UDP-glucuroniltransferază (UGT) și alcooldehidrogenază; administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai enzimelor UGT sau cu medicamente eliminate prin intermediul alcooldehidrogenazei ar putea modifica expunerea la abacavir. Zidovudina este metabolizată în principal de către enzimele UGT; administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai enzimelor UGT ar putea modifica expunerea la zidovudină. Lamivudina este eliminată renal. Secreția renală activă a lamivudinei în urină este mediată prin intermediul transportorilor cationici organici (TCO); administrarea concomitentă de lamivudină cu inhibitori ai TCO sau cu medicamente nefrotoxice poate crește expunerea la lamivudină.

Abacavirul, lamivudina și zidovudina nu sunt metabolizate semnificativ de către izoenzimele citocromului P₄₅₀ (cum sunt CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2D6) și nici nu produc inducția acestui sistem enzimatic. Lamivudina și zidovudina nu inhibă izoenzimele citocromului P₄₅₀. Abacavir prezintă un potențial limitat de inhibare a metabolismului mediat de către izoenzima CYP3A4 și s-a demonstrat *in vitro* că nu inhibă izoenzimele CYP2C9 sau CYP2D6. Studiile *in vitro* au arătat că abacavirul are

potențialul de a inhiba citocromul P₄₅₀ 1A1 (izoenzima CYP1A1). Prin urmare, riscul de interacțiuni cu inhibitorii de protează, analogii non-nucleozidici și alte medicamente metabolizate de către principalele izoenzimele citocromului P₄₅₀ este scăzut.

Au fost efectuate studii de interacțiune numai la adulți. Lista interacțiunilor prezentată mai jos nu este exhaustivă, dar este reprezentativă pentru clasele de medicamente studiate.

Medicamente clasificate în funcție de Aria Terapeutică	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%) (Mecanism posibil)	Recomandare cu privire la administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Didanosină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei
Didanosină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Didanosină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Stavudină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Combinăția nu este recomandată.
Stavudină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Stavudină/Zidovudină	Antagonismul <i>in vitro</i> al activității anti-HIV între stavudină și zidovudină poate duce la scăderea eficacității ambelor medicamente.	
MEDICAMENTE ANTI-INFECTIOASE		
Atovaquonă/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Deoarece sunt disponibile date limitate, importanța clinică este necunoscută.
Atovaquonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Atovaquonă/Zidovudină (750 mg de două ori pe zi, după masă/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudine ASC ↑33% Atovaquonă ASC ↔	
Claritromicină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Trizivir trebuie administrat la interval de cel puțin 2 ore față de claritromicină.
Claritromicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Claritromicină/Zidovudină (500 mg de două ori pe zi/100 mg la fiecare 4 ore)	Zidovudină ASC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei de Trizivir, cu excepția cazului în care pacientul are insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Când administrarea concomitentă cu cotrimoxazol este indicată, pacienții trebuie monitorizați clinic. Doze crescute de trimetoprim/sulfametoxazol pentru tratamentul pneumoniei cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) și toxoplasmozei nu au fost experimentate și trebuie evitate.
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudină (160 mg/800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile/300 mg în doză unică)	Lamivudină: ASC ↑40% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔ (inhibarea transportorilor cationici organici)	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
ANTIFUNGICE		
Fluconazol/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate,
Fluconazol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Fluconazol/Zidovudină	Zidovudină ASC ↑74%	

(400 mg o dată pe zi /200 mg de trei ori pe zi)	(Inhibarea UGT)	semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
MEDICAMENTE ÎMPOTRIVA MICOBACTERIILOR		
Rifampicină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de abacavir prin inducție UGT.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Rifampicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Rifampicină/Zidovudină (600 mg o dată pe zi/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↓48% (Inducție UGT)	
ANTICONVULSIVANTE		
Fenobarbital/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de abacavir prin inducție UGT.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Fenobarbital/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Fenobarbital/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de zidovudină prin inducție UGT.	
Fenitoină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de abacavir prin inducție UGT.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei. Monitorizarea concentrațiilor de fenitoină.
Fenitoină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Fenitoină/Zidovudină	Fenitoină ASC ↑↓	
Acid valproic/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Acid valproic /Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Acid valproic /Zidovudină (250 mg sau 500 mg de trei ori pe zi/100 mg de tri ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑80% (Inhibiție UGT)	
ANTIISTAMINICE (ANTAGONIȘTI PE RECEPTORII HISTAMINICI H2)		
Ranitidină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Ranitidina se elimină doar parțial prin sistemul renal, cu ajutorul transportorilor cationici organici.	
Ranitidină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Cimetidină/Abacavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.

Cimetidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Cimetidina se elimină doar parțial prin sistemul renal, cu ajutorul transportorilor cationici organici.	
Cimetidină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
CITOTOXICE		
Cladribină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. In vitro, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină.	De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Metadonă/Abacavir (40 până la 90 mg o dată pe zi, timp de 14 zile/600 mg în doză unică, apoi 600 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile)	Abacavir: ASC ↔ Cmax ↓35% Metadonă: CL/F ↑22%	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8). Ajustarea dozei de metadonă este puțin probabilă la majoritatea pacienților; ocazional, ajustarea dozei de metadonă poate fi necesară.
Methadonă/Lamivudină	Interaction not studied.	
Methadonă/Zidovudină (30 până la 90 mg o dată pe zi/200 mg la fiecare 4 ore)	Zidovudină ASC ↑43% Metadonă ASC ↔	
RETINOIZI		
Retinoizi (de exemplu isotretinoin)/Abacavir	Interațiunea nu a fost studiată. Interacțiune posibilă având în vedere calea comună de eliminare, prin intermediul alcooldehidrogenazei.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Retinoizi (de exemplu isotretinoin)/Lamivudină Studii de interacțiune între medicamente indisponibile	Interațiunea nu a fost studiată.	
Retinoizi (de exemplu isotretinoin)/Zidovudină	Interațiunea nu a fost studiată.	
URICOZURICE		
Probenecid/Abacavir	Interațiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică este necunoscută.
Probenecid/Lamivudină	Interațiunea nu a fost studiată.	
Probenecid/Zidovudină	Zidovudină ASC ↑106%	

(500 mg de patru ori pe zi/2 mg/kg de trei ori pe zi)	(Inhibiție UGT)	Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
ALTELE		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg în doză unică/600 mg în doză unică)	Abacavir: ASC ↑41% Etanol: ASC ↔ (Inhibarea alcool-dehidrogenazei)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Etanol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Etanol/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Sorbitol soluție (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudină	O singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală Lamivudină: ASC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung a Trizivir împreună cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcoolii derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcării virale cu HIV-1 în cazurile în care administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , abacavirul inhibă izoenzima CYP1A1. Administrarea concomitentă a unei singure doze de riociguat (0,5 mg) la pacienții cu HIV cărora li s-a administrat combinația de abacavir/dolutegravir/lamivudină (600 mg/50 mg/300 mg o dată pe zi) a dus la o creștere de aproximativ trei ori a ASC _(0-∞) a riociguat atunci când s-a comparat cu ASC _(0-∞) istorică a riociguat raportată la subiecții sănătoși.	Este posibil să fie necesară reducerea dozei de riociguat. Citiți informațiile despre prescrierea riociguat pentru recomandările în ceea ce privește dozarea.

Abrevieri: ↑=Creștere; ↓=Scădere; ↔= nicio modificare semnificativă; ASC=aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; C_{max}=concentrația maximă observată; CL/F=clearance-ul oral aparent

S-a raportat exacerbarea anemiei determinate de ribavirină, atunci când zidovudina a făcut parte din schema de tratament pentru HIV, deși nu se cunoaște mecanismul exact. Administrarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudină nu este recomandată din cauza riscului crescut de anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei în schema de tratament combinată ART, în cazul în care aceasta este deja stabilită. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

Tratamentul concomitent, în special terapia acută, cu medicamente cu potențial nefrotoxic sau mielosupresiv (de exemplu pentamidină administrată sistemic, dapsonă, pirimetamină, cotrimoxazol, amfotericină, flucitozină, ganciclovir, interferon, vincristină, vinblastină și doxorubicină) poate, de asemenea, să crească riscul de reacții adverse la zidovudină (vezi pct. 4.8). Dacă tratamentul concomitent cu Trizivir și oricare dintre aceste medicamente este necesar, atunci este nevoie de atenție sporită în monitorizarea funcției renale și a parametrilor hematologici și, dacă este necesar, doza unuia sau mai multor medicamente trebuie redusă.

Datele limitate obținute din studiile clinice nu indică un risc semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse la zidovudină în asociere cu cotrimoxazol (vezi informațiile de interacțiune de mai sus privind interacțiunile referitoare la administrarea concomitentă de lamivudină și cotrimoxazol), pentamidină sub formă de aerosoli, pirimetamină și aciclovir la doze administrate în profilaxie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului transmiterii verticale a HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale și de experiența clinică la gravide. În speță, utilizarea zidovudinei în monoterapie, la gravide, cu tratament ulterior la nou-născuți, reduce rata de transmitere materno-fetală a HIV. Nu se recomandă utilizarea Trizivir în timpul sarcinii. Un număr moderat de date referitoare la gravide (mai mult de 300 expuneri în primul trimestru de sarcină) la care s-au administrat în asociere abacavir, lamivudină și zidovudină luate individual, nu au indicat toxicitate malformativă. Un număr crescut de date referitoare la gravide (mai mult de 3000 expuneri în primul trimestru de sarcină, din care 2000 expuneri atât la lamivudină cât și la zidovudină) tratate cu lamivudină sau zidovudină nu au indicat toxicitate malformativă. Un număr moderat de date (mai mult de 600 expuneri în primul trimestru de sarcină) nu au indicat toxicitate malformativă pentru abacavir. Având în vedere numărul mare de date obținute, riscul de apariție al malformațiilor la om este puțin probabil.

Substanțele active din Trizivir pot inhiba replicarea ADN-ului celular și, într-un studiu la animale s-a dovedit că zidovudina este carcinogenă transplacentar și abacavirul s-a dovedit a fi carcinogen pe modele animale (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Pentru pacientele infectate concomitent cu virusul hepatitic care sunt tratate cu medicamente care conțin lamivudină precum Trizivir, și care rămân gravide ulterior, trebuie avută în vedere posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială

S-a demonstrat *in vitro* și *in vivo*, că analogii nucleozidici și nucleotidici provoacă un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la fete/nou-născuți cu HIV-negativ, expuși *in utero* și/sau în perioada postnatală la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Abacavirul și produșii săi de metabolism sunt excretați în laptele femelelor de șobolan. Abacavirul este de asemenea excretat în laptele matern.

Pe baza observațiilor la peste 200 perechi mamă/copil tratați pentru infecția cu HIV a fost demonstrat că, concentrațiile plasmatice de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru infecția cu HIV sunt foarte mici (<4% din concentrația plasmatică maternă) și scad progresiv până la concentrații nedetectabile atunci când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavirului și lamivudinei la copii cu vârsta mai mică de trei luni.

După administrarea unei unidoze de 200 mg zidovudină la mame infectate cu HIV, concentrația medie de zidovudină a fost similară, în laptele matern și în sânge.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că nici abacavirul, nici lamivudina și nici zidovudina nu afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3). Nu există date privind influența lor asupra fertilității femeilor.

La bărbați, s-a demonstrat că zidovudina nu afectează numărul, morfologia sau motilitatea spermatozoizilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Starea clinică a pacientului și profilul de evenimente adverse al Trizivir trebuie avute în vedere când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

S-au raportat reacții adverse la administrarea de abacavir, lamivudină și zidovudină separat sau în asociere, pentru tratamentul infecției cu HIV. Deoarece Trizivir conține abacavir, lamivudină și zidovudină, este de așteptat să apară reacții adverse asociate cu utilizarea acestor substanțe.

Lista reacțiilor adverse, prezentată sub formă de tabel, raportate în cazul utilizării substanțelor în monoterapie

Reacțiile adverse raportate în cazul utilizării de abacavir, lamivudină și zidovudină sunt prezentate în Tabelul 1. Ele sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($> 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($> 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($> 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). Este necesară atenție pentru a elimina posibilitatea existenței unei reacții de hipersensibilitate, în cazul apariției acestor simptome.

Tabel 1: Reacții adverse raportate în cazul componentelor individuale din Trizivir

Abacavir	Lamivudină	Zidovudină
IMPORTANT: pentru informații legate de hipersensibilitatea la abacavir, vezi informațiile de mai jos, sub Descrierea reacțiilor adverse selectate		
Hipersensibilitate la abacavir		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
	<i>Mai puțin frecvente:</i> neutropenie, anemie (ambele ocazional severe), trombocitopenie <i>Foarte rare:</i> aplazie doar a seriei eritrocitare	<i>Frecvente:</i> anemie, neutropenie și leucopenie <i>Mai puțin frecvente:</i> trombocitopenie și pancitopenie cu hipoplazie medulară <i>Rare:</i> aplazie doar a seriei eritrocitare <i>Foarte rare:</i> anemie aplastică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		

<i>Frecvente:</i> hipersensibilitate		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		
<i>Frecvente:</i> anorexie <i>Foarte rare:</i> acidoză lactică	<i>Foarte rare:</i> acidoză lactică	<i>Rare:</i> anorexia, acidoză lactică în absența hipoxemiei
<i>Tulburări psihice</i>		
		<i>Rare:</i> anxietate, depresie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
<i>Frecvente:</i> cefalee	<i>Frecvente:</i> cefalee, insomnie <i>Foarte rare:</i> neuropatie periferică (parestezii)	<i>Foarte frecvente:</i> cefalee <i>Frecvente:</i> amețeli <i>Rare:</i> insomnie, parestezii, somnolență, pierderea acuității mentale, convulsii
<i>Tulburări cardiace</i>		
		<i>Rare:</i> cardiomiopatie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
	<i>Frecvente:</i> tuse, simptome nazale	<i>Mai puțin frecvente:</i> dispnee <i>Rare:</i> tuse

Abacavir	Lamivudină	Zidovudină
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
<i>Frecvente:</i> greață, vărsături, diaree <i>Rare:</i> pancreatită	<i>Frecvente:</i> Greață, vărsături, dureri abdominale, diaree <i>Rare:</i> creșteri ale amilazemiei, pancreatită	<i>Foarte frecvente:</i> Greață <i>Frecvente:</i> vărsături, dureri abdominale și diaree <i>Mai puțin frecvente:</i> flatulență <i>Rare:</i> pigmentarea mucoasei bucale, tulburări ale gustului, dispepsie, pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșteri tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice enzimelor hepatice (GOT, GPT) <i>Rare:</i> hepatită	<i>Frecvente:</i> creșterea concentrațiilor sanguine ale enzimelor hepatice și bilirubinei <i>Rare:</i> tulburări hepatice cum ar fi hepatomegalie severă cu steatoză
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
<i>Frecvente:</i> erupție cutanată (fără simptome sistemice)	<i>Frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, alopecie	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată și prurit

<i>Foarte rare:</i> eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică		<i>Rare:</i> pigmentare cutanată și a unghiilor, urticarie și hipersudorație
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		
	<i>Frecvente:</i> artralгии, tulburări musculare <i>Rare:</i> rabdomioliză	<i>Frecvente:</i> mialgii <i>Mai puțin frecvente:</i> miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		
		<i>Rare:</i> micțiuni imperioase
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>		
		<i>Rare:</i> ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
<i>Frecvente:</i> febră, letargie, fatigabilitate	<i>Frecvente:</i> fatigabilitate, stare generală de rău, febră	<i>Frecvente:</i> stare generală de rău <i>Mai puțin frecvente:</i> febră, durere generalizată și astenie <i>Rare:</i> frisoane, durere toracică și sindrom pseudogripal

Multe dintre reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos apar frecvent (greață, vărsături, diaree, febră, letargie, erupții cutanate) la pacienți cu hipersensibilitate la abacavir. De aceea, pacienții care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați cu atenție pentru identificarea unei eventuale reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri foarte rare de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică în situații în care nu s-a putut exclude hipersensibilitatea la abacavir. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă definitiv administrarea medicamentelor care conțin abacavir.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Semnele și simptomele acestor RHS sunt enumerate mai jos. Acestea au fost identificate fie în urma studiilor clinice, fie în timpul monitorizării după punerea pe piață. Cele raportate la cel puțin 10% dintre pacienții cu reacție de hipersensibilitate sunt scrise cu caractere îngroșate.

Aproximativ toți pacienții care dezvoltă reacții de hipersensibilitate vor prezenta febră și/ sau erupții cutanate (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian) ca parte a sindromului, deși au fost observate și reacții de hipersensibilitate fără erupții cutanate sau febră. Alte simptome cheie includ simptome gastrointestinale, respiratorii sau constituționale cum ar fi letargia și starea generală de rău.

<i>Cutanat</i>	Erupții cutanate (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian)
<i>Tract gastrointestinal</i>	Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, ulcerații bucale
<i>Tract respirator</i>	Dispnee, tuse , durere în gât, sindrom de detresă respiratorie la adult , insuficiență respiratorie
<i>Diverse</i>	Febră, letargie, stare generală de rău , edem, limfadenopatie, hipotensiune arterială, conjunctivită, anafilaxie

<i>Neurologice/Psihiatrice</i>	Cefalee , parestezie
<i>Hematologice</i>	Limfopenie
<i>Ficat/pancreas</i>	Creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice , hepatită, insuficiență hepatică
<i>Musculo - scheletice</i>	Mialgie , rar mioliză, artralgie, concentrație crescută a creatinfosfokinazei
<i>Urologice</i>	Creșterea valorilor creatininei, insuficiență renală

Simptomele asociate acestor RHS se agravează în cazul continuării terapiei și pot pune viața în pericol, putând fi chiar letale.

Reluarea terapiei cu abacavir după o RHS determinată de abacavir, determină o revenire a simptomelor în termen de câteva ore. De regulă, această revenire a RHS este mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială care pune viața în pericol și deces. Reacții similare s-au produs în mod frecvent după reînceperea administrării de abacavir la pacienții care au prezentat doar unul dintre simptomele cheie de hipersensibilitate (vezi mai sus) înainte de întreruperea abacavir, și în cazuri foarte rare au fost, de asemenea, întâlnite la pacienții care au reînceput terapia fără simptome anterioare de RHS (adică, pacienți considerați anterior având toleranță la abacavir).

Reacții adverse hematologice ale zidovudinei

Apariția anemiei, neutropeniei și leucopeniei a fost mai frecventă în cazul utilizării unor doze mai mari (1200-1500 mg/zi) și la pacienții cu stadii avansate ale bolii HIV (mai ales la pacienții cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului) și, în special, la pacienți cu număr de celule CD4 mai mic de 100/mm³. Poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). În cazul anemiei, pot fi necesare transfuzii de sânge.

Incidența neutropeniei a fost de asemenea crescută la pacienții cu număr de neutrofile, concentrații de hemoglobină și concentrații serice de vitamină B₁₂ scăzute la începerea tratamentului cu zidovudină.

Acidoza lactică

În cazul utilizării zidovudinei s-au raportat cazuri de acidoză lactică, care au evoluat uneori cu deces, de obicei asociată cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică (vezi pct. 4.4).

Lipoatrofie

Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, vizibilă în special la nivelul feței, membrilor și feselor. Pacienții cărora li se administrează Trizivir trebuie examinați și evaluați în mod frecvent pentru semne de lipoatrofie. În cazul apariției acestor semne, trebuie întreruptă administrarea de Trizivir (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul începerii terapiei antiretrovirale asociate (TARA), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau cu germeni oportuniști reziduali. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există o experiență limitată referitoare la supradozajul cu Trizivir. Nu s-au identificat semne și simptome specifice în cazul supradozajului acut cu abacavir, zidovudină sau cu lamivudină, în afara celor enumerate ca reacții adverse.

Dacă se produce supradozajul, pacientul trebuie monitorizat pentru decelarea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și trebuie administrat tratamentul suportiv standard conform necesităților. Deoarece lamivudina este dializabilă, hemodializa continuă ar putea fi utilizată în tratamentul supradozajului, însă acest lucru nu a fost studiat. Hemodializa și dializa peritoneală par să aibă un efect limitat asupra eliminării zidovudinei, dar cresc eliminarea metabolitului glucuronidat. Nu se știe dacă abacavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică

Antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR04.

Mecanism de acțiune

Abacavirul, lamivudina și zidovudina sunt INRT, și sunt inhibitori selectivi potenți ai HIV-1 și ai HIV-2. Toate cele trei medicamente sunt metabolizate secvențial de către kinazele intracelulare în 5'-trifosfații (TP) respectivi. Lamivudina – TP și carbovirul – TP (forma de trifosfat activ al abacavirului) și zidovudina-TP reprezintă substraturi și inhibitori competitivi ai revers transcriptazei (RT) HIV. Cu toate acestea, acțiunea lor antivirală principală este realizată prin încorporarea formei monofosfat în lanțul ADN viral, ducând la oprirea formării lanțului. Trifosfații de abacavir, lamivudină și zidovudină au afinitate semnificativ mai mică pentru ADN polimerazele celulelor gazdă.

Pentru medicamentele care conțin lamivudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină și nevirapină). Pentru medicamentele care conțin zidovudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: didanozină și interferon - alfa). Activitatea antivirală a abacavirului în culturile celulare nu a avut acțiune antagonistă atunci când a fost asociat cu inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT) didanozină, emtricitabină, stavudină sau tenofovir, non-inhibitorul nucleozidic de revers transcriptază (NINRT) nevirapină sau inhibitorul proteazei (IP) amprenavir.

Rezistența *in vitro*

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică apariția unei modificări a unui aminoacid la nivelul M184I sau, mai frecvent, M184V aproape de situsul activ al RT virale.

Izolatele HIV-1 rezistente la abacavir au fost selectate *in vitro* și se asociază cu modificări genotipice specifice ale regiunii de codoni (codonii M184V, K65R, L74V și Y115F) care codifică RT. Rezistența virală la abacavir apare relativ lent *in vitro* și *in vivo*, necesitând mutații multiple pentru a atinge o creștere relevantă clinic a CI_{50} față de tulpinile sălbatice de virus.

Rezistența *in vivo* (pacienți netratați anterior)

Variantele M184V sau M184I apar la pacienții infectați cu HIV-1 tratați cu regimuri antiretrovirale conținând lamivudină. Majoritatea pacienților care au prezentat eșec virusologic în regimurile cu abacavir într-un studiu clinic pivot cu Combivir (combinație în doză fixă de lamivudină și zidovudină) a demonstrat fie nici o modificare legată de INRT față de momentul inițial (15%) fie doar selecția mutațiilor M184V sau a M184I (78%). Frecvența globală de selecție a mutațiilor M184V sau M184I a fost mare (85%), iar selecția mutațiilor L74V, K65R și a Y115F nu a fost observată (vezi tabelul). Mutațiile analogului de timidină (MAT) care au fost selectate de zidovudină au fost de asemenea observate (8%).

Tratament	Abacavir + Combivir
Număr de subiecți	282
Număr de eșecuri virusologice	43
Număr de genotipuri în tratament	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs ¹	3 (8 %)

¹Număr de subiecți cu ≥ 1 MAT.

MAT pot fi selectate când analogii de timidină sunt asociați cu abacavir. Într-o metaanaliză a șase studii clinice, MAT nu s-au selectat în cazul regimurilor care conțineau abacavir fără zidovudină (0/127), dar au fost selectate în cazul regimurilor conținând abacavir și analogul timidinei, zidovudina (22/86, 26%). În plus, selecția mutațiilor L74V și K65R a fost redusă la administrarea concomitentă cu ZDV (K65R: fără ZDV: 13/127, 10%; cu ZDV: 1/86, 1%; L74V: fără ZDV: 51/127, 40%; cu ZDV: 2/86, 2%).

Rezistența *in vivo* (Pacienți care au urmat tratament anterior)

Variantele M184V sau M184I apar la pacienți infectați cu HIV-1 tratați cu regimuri antiretrovirale care conțin lamivudină și conferă un grad foarte ridicat de rezistență la lamivudină. Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în terapia antiretrovirală, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilă. Într-adevăr, datele clinice disponibile sunt foarte limitate și împiedică orice concluzie relevantă în acest domeniu. În orice caz, este de preferat inițierea unui tratament cu un INRT la care virusul este sensibil, în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină în ciuda apariției mutației M184V trebuie luată în considerare numai în cazul în care nici un alt INRT nu este disponibil. În mod similar, prezența MAT determină rezistență la ZDV.

A fost demonstrată o reducere clinică semnificativă a sensibilității la abacavir în izolatele clinice ale pacienților cu replicare virală necontrolată, care au fost tratați anterior cu, și care sunt rezistenți la alți inhibitori nucleozidici. Într-o meta-analiză a cinci studii clinice în care abacavirul a fost adăugat pentru intensificarea tratamentului, din 166 de subiecți, 123 (74%) au avut M184V/I, 50 (30%) au avut T215Y/F, 45 (27%) au avut M41L, 30 (18%) au avut K70R și 25 (15%) au avut D67N. Mutația K65R

a fost absentă, iar L74V și Y115F au fost mai puțin frecvente ($\leq 3\%$). Modelul regresiei logistice a valorii predictive pentru genotip (ajustat pentru valorile inițiale ale HIV-1 ARN [vARN] plasmatic, numărul de celule CD4+, numărul și durata terapiilor antiretrovirale anterioare), a arătat că prezența a 3 sau mai multe mutații asociate rezistenței la INRT a fost asociată cu un răspuns redus în săptămâna 4 ($p=0,015$) sau a 4 sau mai multe mutații în medie în săptămâna 24 ($p\leq 0,012$). În plus, complexul inserat în poziția 69 sau mutația Q151M, care de obicei se găsește în asociere cu mutațiile A62V, V75I, F77L și F116Y, determină o creștere a rezistenței la abacavir.

Mutația revers transcriptazei la momentul inițial	Săptămâna 4 (n = 166)		
	n	Valoarea mediană a modificării ARN _v ($\log_{10}$ c/ml)	Procentul pacienților cu <400 copii/ml ARN _v
Niciuna	15	-0,96	40 %
Numai M184V	75	-0,74	64 %
O singură mutație asociată cu INRT	82	-0,72	65 %
Oricare două mutații asociate cu INRT	22	-0,82	32 %
Oricare trei mutații asociate cu INRT	19	-0,30	5 %
Patru sau mai multe mutații asociate cu INRT	28	-0,07	11 %

Rezistența fenotipică și rezistența încrucișată

Rezistența fenotipică la abacavir necesită prezența mutației M184V cu cel puțin o altă mutație selectivă la abacavir, sau a mutației M184V cu multiple MAT. Rezistența fenotipică încrucișată cu alți INRT asociată doar cu mutația M184V sau M184I este limitată. Zidovudina, didanozina, stavudina și tenofovirul își mențin proprietățile lor antivirale împotriva acestor variante ale HIV-1. Prezența M184V cu K65R determină rezistență încrucișată între abacavir, tenofovir, didanozină și lamivudină iar prezența M184V cu L74V determină rezistență încrucișată între abacavir, didanozină și lamivudină. Prezența M184V cu Y115F determină rezistență încrucișată între abacavir și lamivudină. Abacavirul poate fi utilizat adecvat, luând în considerare algoritmi de rezistență recomandați în prezent.

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate între abacavir, lamivudină și zidovudină și antiretrovirale din alte clase, de exemplu IP sau INNRT.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo a comparat asocierea abacavir, lamivudină și zidovudină cu asocierea indinavir, lamivudină și zidovudină la pacienții netratați anterior. Din cauza procentului mare de întrerupere prematură a tratamentului (42% dintre pacienți au întrerupt tratamentul randomizat până în săptămâna 48), nu poate fi trasă o concluzie definitivă în ceea ce privește echivalența dintre cele două regimuri terapeutice la săptămâna 48. Deși a fost observat un efect antiviral similar între regimul terapeutic care conține abacavir și cel care conține indinavir în ceea ce privește procentul de pacienți cu nivele nedetectabile ale încărcării virale [≤ 400 copii/ml; analiză în intenție de tratament (ITT), 47% față de 49%; analiză în tratament (AT), 86% față de 94% în cazul asocierii care conține abacavir și, respectiv, a celei care conține indinavir], rezultatele sunt mai favorabile în cazul asocierii cu indinavir, în special în subgrupul de pacienți cu încărcare virală mare (<100.000 copii/ml la momentul inițial; ITT, 46% față de 55%; AT, 84% față de 93% în cazul abacavirului și, respectiv, indinavirului).

ACTG5095 a fost un studiu randomizat (1:1:1), dublu orb, placebo-controlat în care au fost incluși 1147 pacienți adulți, infectați HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, ce a comparat trei regimuri de tratament: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versus ZDV/3TC/EFV versus ZDV/3TC/ABC. După o perioadă de urmărire cu mediana de 32 de săptămâni, terapia triplă cu cele trei nucleozide ZDV/3TC/ABC s-a arătat inferioară virusologic comparativ cu celelalte două brațe de tratament indiferent de încărcătura virală inițială (sau 100 000 copii/ml) cu 26% dintre pacienții din brațul ZDV/3TC/ABC, 16 % din brațul ZDV/3TC/EFV și 13 % din brațul cu terapie cvadruplă raportați ca având eșec virusologic (ARN HIV>200 copii/ml). În săptămâna 48, procentele de subiecți cu ARN HIV<50 copii/ml au fost: 63%, 80% și 86% pentru brațele de tratament cu ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV și respectiv ZDV/3TC/ABC/EFV. În acest moment, Comisia de monitorizare a datelor privind siguranța (Data Safety Monitoring Board) a luat decizia de stopare a brațului de tratament cu ZDV/3TC/ABC bazându-se pe proporția mare de pacienți cu eșec virusologic. Pacienții aflați în celelalte brațe de tratament au continuat studiul în regimul dublu orb. După o perioadă de urmărire cu mediana de 144 de săptămâni, 25 % din subiecții aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/ABC/EFV și 26% din cei aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/EFV au fost raportați ca având eșec virusologic. Nu a existat nicio diferență semnificativă între timpul scurs până la apariția eșecului virusologic ($p=0,73$, log-rank test) între cele două brațe de tratament. În acest studiu, adăugarea de abacavir la regimul ZDV/3TC/EFV nu a îmbunătățit semnificativ eficiența.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Eșec virusologic (ARN HIV>200 copii/ml)	32 săptămâni	26 %	16 %	13 %
	144 săptămâni	-	26 %	25 %
Succes virusologic (48 săptămâni ARN HIV<50 copii/ml)		63 %	80 %	86 %

La pacienții netratați anterior cu antiretrovirale, tratați cu asocierea de abacavir, lamivudină, zidovudină și efavirenz în cadrul unui mic studiu pilot deschis, în curs de desfășurare, procentul pacienților cu nivele nedetectabile ale încărcării virale (<400 copii/ml) a fost de aproximativ 90%, 80% având <50 copii/ml după 24 de săptămâni de tratament.

În prezent nu există date referitoare la utilizarea de Trizivir la pacienți care au urmat anterior tratament intens, la pacienți la care s-a înregistrat eșec terapeutic în cazul altor tratamente sau la pacienții cu stadii avansate de boală (celule CD4 <50 celule/mm³).

Amploarea beneficiului utilizării acestei combinații nucleozidice la pacienții care au mai urmat anterior tratament intens va depinde de tipul și durata terapiei anterioare, care este posibil să fi selectat tulpini de HIV-1 cu rezistență încrucișată la abacavir, lamivudină sau zidovudină.

Până în prezent, datele referitoare la eficacitatea și siguranța administrării de Trizivir concomitent cu INNRT sau cu IP sunt insuficiente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Abacavirul, lamivudina și zidovudina sunt rapid și bine absorbite din tractul gastro-intestinal, după administrarea pe cale orală. Biodisponibilitatea abacavirului, lamivudinei și zidovudinei administrate oral la adulți este de aproximativ 83%, 80-85%, și, respectiv, 60-70%.

În cadrul unui studiu de farmacocinetică la pacienți infectați cu HIV-1, parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai abacavirului, lamivudinei și zidovudinei au fost similari în cazul administrării doar de Trizivir sau al administrării concomitente de abacavir și comprimatul cu asocierea lamivudină/zidovudină și, de asemenea, similare cu valorile obținute în cadrul studiului de bioechivalență efectuat cu Trizivir la voluntari sănătoși.

Un studiu de bioechivalență a comparat administrarea de Trizivir cu administrarea asociată a 300 mg abacavir, 150 mg lamivudină și 300 mg zidovudină. A fost studiat de asemenea efectul alimentelor asupra vitezei și gradului de absorbție. S-a demonstrat că Trizivir este bioechivalent cu 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudină și 300 mg de zidovudină, administrate sub formă de comprimate separate, în ceea ce privește $ASC_{0-\infty}$ and C_{max} . Alimentele scad viteza de absorbție a Trizivir [ușoară scădere a C_{max} (medie 18-32 %) și creștere ușoară a t_{max} (aproximativ 1 oră)], dar nu și gradul absorbției ($ASC_{0-\infty}$). Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic și pentru administrarea Trizivir nu sunt recomandate restricții în ceea ce privește consumul de alimente.

În cazul utilizării dozelor terapeutice (un comprimat Trizivir de două ori pe zi) la pacienți, C_{max} plasmatic medii (CV) la starea de echilibru ale abacavirului, lamivudinei și zidovudinei sunt de 3,49 micrograme/ml (45%), 1,33 micrograme/ml (33%) și, respectiv, 1,56 micrograme/ml (83%). Valorile corespundente pentru C_{min} nu au putut fi stabilite în cazul abacavirului și sunt de 0,14 micrograme/ml (70%) în cazul lamivudinei și de 0,01 micro/rameml (64%) în cazul zidovudinei. Valorile medii (CV) ale ASC în cazul abacavirului, lamivudinei și zidovudinei în cazul administrării dozelor la interval de 12 ore sunt 6,39 micrograme•oră/ml (31%), 5,73 micrograme•oră/ml (31%) și, respectiv, 1,50 micrograme•oră/ml (47%).

În cazul administrării în asociere cu lamivudina a fost observată o creștere modestă a C_{max} (28%) a zidovudinei, însă expunerea globală (ASC) nu a fost modificată semnificativ. Zidovudina nu are nici un efect asupra farmacocineticii lamivudinei. S-a observat un efect al abacavirului asupra zidovudinei (reducerea C_{max} cu 20%) și a lamivudinei (reducerea C_{max} cu 35%).

Distribuție

În urma studiilor de administrare intravenoasă a abacavirului, lamivudinei și zidovudinei, volumul mediu aparent de distribuție este de 0,8 l/kg, 1,3 l/kg și, respectiv, 1,6 l/kg. Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul dozelor terapeutice și se leagă puțin de albumină, proteina plasmatică majoră (<36% legată de albumina serică în studiile *in vitro*). Legarea zidovudinei de proteinele plasmatic este între 34% și 38%. Studiarea *in vitro* a legării de proteinele plasmatic indică faptul că legarea abacavirului de proteinele plasmatic umane, la concentrații terapeutice, este mică spre moderată (~49%). Aceste date sugerează că interacțiunile cu alte medicamente, prin deplasarea de pe proteinele plasmatic, sunt puțin probabile.

În cazul Trizivir, nu sunt de anticipat interacțiuni care presupun deplasarea de pe proteinele plasmatic.

Datele sugerează că abacavirul, lamivudina și zidovudina ajung în sistemul nervos central (SNC) și în lichidul cefalorahidian (LCR). Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină și de zidovudină în LCR/ser la 2-4 ore după administrarea orală a fost de aproximativ 0,12 și, respectiv, 0,5. Gradul real de pătrundere al lamivudinei în sistemul nervos central și legătura dintre acest fenomen cu eficacitatea sa clinică nu sunt cunoscute.

Studiile efectuate cu abacavir au evidențiat un raport al ASC de la nivelul LCR față de cel plasmatic între 30% și 44%. Valorile înregistrate ale concentrației maxime sunt de 9 ori mai mari decât CI_{50} a abacavirului, de 0,08 micrograme/ml sau 0,26 μ M, în cazul administrării de doze de 600 mg abacavir de două ori pe zi.

Metabolizare

Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, fără a suferi modificări. Probabilitatea interacțiunilor altor medicamente cu lamivudina, la nivelul metabolizării, este mică, datorită metabolizării hepatice reduse a acesteia (5-10%) și legării reduse de proteinele plasmatice.

Glucuronidul 5' al zidovudinei reprezintă metabolitul principal atât la nivel plasmatic cât și urinar, reprezentând aproximativ 50-80% din doza administrată eliminată pe cale renală. 3'- amino 3'- deoxitimidina (AMT) a fost identificată ca metabolit al zidovudinei după administrarea intravenoasă

Abacavirul se metabolizează în principal pe cale hepatică, iar 2% din doza administrată se elimină pe cale renală fără a suferi modificări. La om, principala cale de metabolizare este reprezentată de alcool dehidrogenază și de glucuronidare, determinând producerea de acid 5'-carboxilic și de 5'-glucuronid, care reprezintă aproximativ 66% din doza excretată în urină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al lamivudinei este între 18 și 19 ore. Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,32 l/h și kg, fiind predominant renal (>70%) prin intermediul sistemului organic de transport cationic. Studiile efectuate la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de tulburarea renală. La pacienții cu clearance al creatininei ≤ 30 ml/min este necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

În studiile efectuate cu zidovudină administrată intravenos, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a fost de 1,1 ore iar valoarea medie a clearance-ului sistemic a fost de 1,6 l/oră și kg. Clearance-ul renal al zidovudinei este estimat la 0,34 l/oră și kg, indicând filtrarea glomerulară și secreția activă tubulară de către rinichi. Concentrațiile de zidovudină sunt crescute la pacienții cu stadii avansate de insuficiență renală.

Timpul de înjumătățire mediu al abacavirului este de aproximativ 1,5 ore. În urma administrării pe cale orală de doze multiple de abacavir, 300 mg de două ori pe zi, nu s-au observat acumulări semnificative de abacavir. Eliminarea abacavirului se face prin metabolizare hepatică și excreția ulterioară, în principal pe cale renală, a metaboliților. Metaboliții urinari și abacavirul, eliminat ca atare pe cale renală, reprezintă aproximativ 83% din doza de abacavir administrată, restul eliminându-se prin materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele de farmacocinetică au fost obținute pentru utilizarea separată de abacavir, lamivudină și zidovudină. Date limitate obținute la pacienți cu ciroză sugerează faptul că, la pacienții cu afectare hepatică, poate să apară acumularea de zidovudină datorită scăderii glucuronidării. Datele obținute la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată în mod semnificativ de către tulburarea hepatică.

Abacavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic. Farmacocinetica abacavirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) cărora li s-a administrat o doză unică de 600 mg; valoarea mediană (interval) a ASC a fost de 24,1 (între 10,4 și 54,8) ug.h/ml. Rezultatele au arătat că a existat o creștere medie (ÎÎ 90%) de 1,89 ori [1,32; 2,70] a ASC pentru abacavir și o creștere de 1,58 ori [1,22; 2,04] a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu se poate face o recomandare fermă pentru ajustarea dozei, având în vedere variabilitatea mare a expunerii la abacavir la această categorie de pacienți. Pe baza datelor obținute pentru abacavir, nu se recomandă administrarea Trizivir la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Insuficiență renală

Timpul de înjumătățire al lamivudinei este între 5 și 7 ore. Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,32 l/oră și kg, fiind predominant renal (>70%) prin intermediul sistemului organic de transport cationic. Studiile efectuate la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de tulburarea renală.

Din studiile efectuate cu zidovudină administrată intravenos, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a fost de 1,1 ore și valoarea medie a clearance-ului sistemic a fost de 1,6 l/oră și kg. Clearance-ul renal al zidovudinei este estimat la 0,34 l/oră și kg, indicând filtrarea glomerulară și secreția activă tubulară la nivel renal. Concentrațiile de zidovudină sunt crescute la pacienții cu stadii avansate de insuficiență renală.

Abacavirul este metabolizat în principal pe cale hepatică și aproximativ 2 % este eliminat nemodificat în urină. Farmacocinetica abacavirului la pacienți cu boală renală în stadiu terminal este similară cu cea a pacienților cu funcție renală normală și, de aceea, la pacienții cu afectare renală nu este necesară reducerea dozelor.

Deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor de lamivudină și zidovudină, se recomandă utilizarea de medicamente separate care conțin abacavir, lamivudină și zidovudină pentru administrare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min). Este contraindicată administrarea Trizivir la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu vârste peste 65 de ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt date disponibile referitoare la tratamentul cu combinația abacavir, lamivudină și zidovudină la animale. Efectele toxice semnificative clinic ale acestor trei medicamente sunt anemia, neutropenia și leucopenia.

Mutagenitate și carcinogenitate

Nici abacavirul, nici lamivudina, nici zidovudina nu au avut efecte mutagene la testele bacteriene, dar în comparație cu alți analogi nucleozidici, aceștia inhibă replicarea ADN-ului celular în testele efectuate *in vitro* la mamifere, cum ar fi testul celulelor din limfomul de șoarece.

Lamivudina nu a prezentat *in vivo* genotoxicitate în cazul utilizării dozelor care au determinat concentrații plasmatice de aproximativ 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice obținute în clinică. Zidovudina a prezentat efecte clastogenice la testul micronucleilor la șoareci și șobolani, în cazul administrării dozelor orale repetate. De asemenea s-a observat că limfocitele din sângele periferic al pacienților cu SIDA, care au primit tratament cu zidovudină, conțin un număr mare de rupturi cromozomiale.

Un studiu pilot a demonstrat că zidovudina este încorporată în ADN-ul nuclear leucocitar la adulți, inclusiv la femei gravide, care utilizează zidovudină pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru prevenirea transmiterii virale de la mamă la făt. Zidovudina a fost, de asemenea, încorporată în ADN-ul leucocitelor din sângele prelevat de la nivelul cordonului ombilical al nou-născuților din mame tratate cu zidovudină. Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuțe a comparat zidovudina administrată în monoterapie cu asocierea zidovudină-lamivudină la expuneri echivalente cu cele obținute la om. Studiul a demonstrat că feteșii expuși *in utero* la asocierea lamivudină-zidovudină au prezentat un grad mai mare de încorporare a analogilor nucleozidici în ADN, la nivelul mai multor organe fetale și a evidențiat o scurtare mai mare a telomerilor comparativ cu cei expuși doar la zidovudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Abacavirul are un potențial scăzut de a determina leziuni cromozomiale, atât *in vitro* cât și *in vivo*, la concentrații mari testate și, de aceea, orice risc potențial pentru om trebuie evaluat în raport cu beneficiile așteptate ale tratamentului.

Nu a fost testat potențialul carcinogen al asocierii abacavir, lamivudină și zidovudină. În studiile de carcinogenitate efectuate pe termen lung, cu administrare orală, efectuate la șobolani și șoareci, lamivudina nu a prezentat potențial carcinogen. În studiile de carcinogenitate a zidovudinei în administrare orală la șoareci și șobolani s-a observat apariția tardivă a tumorilor epiteliale vaginale. Un studiu ulterior de carcinogenitate intravaginală a confirmat ipoteza că tumorile vaginale au fost rezultatul expunerii locale pe termen lung a epitelului vaginal al rozătoarelor la concentrații urinare mari de zidovudină nemetabolizată. Nu au fost observate alte tumori legate de administrarea de zidovudină nici la femelele nici la masculii ambelor specii.

În plus, au fost efectuate două studii de carcinogenitate transplacentară la șoareci. Într-unul dintre studii, efectuat de către US National Cancer Institute, zidovudina a fost administrată în dozele maxim tolerate la femele gestante de șoarece între zilele 12 și 18 de gestație. La un an după naștere, s-a înregistrat o creștere a tumorilor pulmonare, hepatice și ale aparatului genital la descendenții expuși la cele mai mari doze (420 mg/kg greutate corporală la termen).

Într-un al doilea studiu, șoarecilor li s-a administrat zidovudină în doze de până la 40 mg/kg timp de 24 de luni, expunerea începând prenatal în a 10-a zi de gestație. Rezultatele legate de tratament au fost limitate la apariția tardivă de tumori epiteliale vaginale, care au prezentat incidență și moment al debutului similare cu cele din studiul de carcinogenitate cu administrare orală standard. Al doilea studiu nu a furnizat așadar dovezi că zidovudina acționează ca un carcinogen transplacentar.

S-a concluzionat că incidența crescută a tumorilor în primul studiu de carcinogenitate transplacentară reprezintă un risc ipotetic, care trebuie evaluat în raport cu beneficiul terapeutic dovedit. Studiile de carcinogenitate cu abacavir, administrat pe cale orală la șoareci și șobolani, au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor maligne și benigne. Tumorile maligne au interesat la ambele specii glandul prepușal la masculi și glandul clitoridian la femele, iar la șobolani au interesat glanda tiroidă la masculi și ficatul, vezica urinară, nodulii limfatici și țesutul subcutanat la femele.

Majoritatea acestor tumori au apărut în cazul utilizării celei mai mari doze de abacavir, cea de 330 mg/kg și zi la șoareci și de 600 mg/kg și zi la șobolani. A făcut excepție tumora glandului prepușal, care a apărut la o doză de 110 mg/kg la șoareci. Expunerea sistemică la nivelul care nu determină efecte la șoareci și șobolani, a fost de 3 și 7 ori mai mare decât expunerea sistemică la om, în cursul terapiei.

Chiar dacă relevanța clinică a acestor observații este necunoscută, aceste date sugerează că, la om, riscul carcinogen este depășit de beneficiul clinic potențial.

Toxicitate după doze repetate

În studiile toxicologice, s-a evidențiat faptul că abacavirul determină creșterea în greutate a ficatului la șoareci și maimuțe. Semnificația clinică este necunoscută. Nu există dovezi din studiile clinice conform cărora abacavirul ar fi hepatotoxic. În plus, la om nu s-a observat autoinducerea metabolismului abacavirului sau inducerea metabolismului altor medicamente metabolizate hepatic.

În urma administrării de abacavir timp de doi ani la șoareci și șobolani s-a observat apariția degenerării ușoare miocardice. Expunerea sistemică a fost de 7 până la 24 de ori mai mare decât expunerea sistemică obținută la om. Nu s-a stabilit semnificația clinică a acestei observații.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile pe animale, lamivudina nu a avut efecte teratogene, însă au existat indicii privind creșterea numărului de decese embrionare precoce la iepuri, la nivele de expunere sistemică relativ scăzute în comparație cu cele obținute la om. Nu s-a observat însă un efect similar la șobolani, chiar la nivele foarte mari de expunere sistemică.

Zidovudina a avut un efect similar la ambele specii, dar doar la expuneri sistemice foarte mari. La doze toxice maternelor, zidovudina administrată la șobolani în timpul organogenezei a dus la o creștere a incidenței malformațiilor, dar nu au fost observate anomalii fetale în cazul utilizării dozelor mai scăzute.

Abacavirul a avut efecte toxice asupra embrionului în dezvoltare și asupra fătului la șobolan, dar nu și la iepuri. Aceste observații au inclus greutate fetală scăzută, edem fetal și creștere a incidenței malformațiilor/variantelor osoase, deces precoce intrauterin și moarte fetală tardivă. Nu se pot obține concluzii referitoare la potențialul teratogen al abacavirului din cauza acestor efecte toxice embriofetale.

Un studiu de fertilitate efectuat la șobolani a evidențiat faptul că abacavirul nu a prezentat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor. În mod similar, nici lamivudina și nici zidovudina nu au prezentat efecte asupra fertilității. Nu s-a demonstrat faptul că zidovudina ar afecta numărul, morfologia și motilitatea spermatozoizilor la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină,
Amidonglicolat de sodiu (tip A),
Stearat de magneziu.

Filmul comprimatului:

Opadry Green 03B11434, care conține: hipromeloză, dioxid de titan, polietilenglicol, lac de aluminiu carmin indigo, oxid galben de fer.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trizivir comprimate este disponibil în blistere opace de culoare albă din PCTFE/ PVC-Al sau din PVC/ PCTFE/ PVC-Al/hârtie prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii care conțin 60 comprimate sau în flacoane din PEÎD prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, care conțin 60 de comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament sau material rezidual neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/156/002 - Blister opac de culoare albă din PCTFE/ PVC-Al (60 comprimate)

EU/1/00/156/003 - Flacon (60 comprimate)

EU/1/00/156/004 - Blister din PVC/ PCTFE/ PVC-Al/hârtie prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (60 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 decembrie 2000

Data ultimei reautorizări: 29 noiembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON CU BLISTER x 60 COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimate filmate
abacavir/lamivudină/zidovudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține:
abacavir 300 mg (sub formă de sulfat)
lamivudină 150 mg
zidovudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Desprindeți Cardul de Alertare inclus în cutie: acesta conține informații importante privind siguranța

AVERTISMENT! În cazul apariției oricărui simptom care sugerează o reacție de hipersensibilitate, adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră.

„Desprinde aici” (cu Card de Alertare atașat)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trizivir

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
BLISTER x 60 COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimate filmate
abacavir/lamivudină/zidovudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON CU FLACON x 60 DE COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimate filmate
abacavir/lamivudină/zidovudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține:
abacavir 300 mg (sub formă de sulfat)
lamivudină 150 mg
zidovudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Desprindeți Cardul de Alertă atașat, acesta conține informații importante referitoare la siguranță

ATENȚIE! În cazul apariției oricăror simptome care sugerează o reacție de hipersensibilitate, adresați-vă **IMEDIAT** medicului dumneavoastră

“Trageți de aici” (cu Card de alertă atașat)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/156/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trizivir

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ DE FLACON x 60 DE COMPRIMATE FILMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimate filmate
abacavir/lamivudină/zidovudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține:
abacavir 300 mg (sub formă de sulfat)
lamivudină 150 mg
zidovudină 300 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/156/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

CARD DE ALERTARE TRIZIVIR COMPRIMATE (inclus în cutiile cu blistere și flacoane)

FATA 1

**IMPORTANT - CARD DE ALERTARE
TRIZIVIR (abacavir sulfat/lamivudină/zidovudină) comprimate
Purtați în permanență acest card asupra dumneavoastră**

Deoarece Trizivir conține abacavir, pacienții care iau Trizivir pot face o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică severă) care **poate pune în pericol viața** dacă tratamentul cu Trizivir este continuat. **ADRESAȚI-VĂ IMEDIAT MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ pentru a-i cere sfatul asupra întreruperii tratamentului cu Trizivir dacă:**

- 1) **aveți o erupție pe piele SAU**
- 2) **aveți unul sau mai multe simptome din cel puțin DOUĂ din următoarele grupe**
 - febră
 - senzație de lipsă de aer, durere în gât sau tuse
 - greață, vărsături, diaree sau dureri abdominale
 - oboseală severă sau dureri ale întregului corp sau o stare generală de rău

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Trizivir datorită acestei reacții, **NU TREBUIE SĂ MAI LUAȚI NICIODATĂ** Trizivir sau alt medicament care conține abacavir (**Kivexa, Ziagen sau Triumeq**), pentru că **în decurs de câteva ore** se poate produce o scădere a tensiunii arteriale, care vă pune în pericol viața, sau deces.

(citește pe verso)

FATA 2

În cazul în care considerați că aveți o reacție de hipersensibilitate la Trizivir, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Notați mai jos informațiile de contact ale medicului dumneavoastră:

Doctor:.....

Tel:.....

Dacă medicul dumneavoastră nu poate fi contactat, trebuie să căutați de urgență ajutor medical în altă parte (de exemplu, la camera de gardă a celui mai apropiat spital).

Pentru informații generale referitoare la Trizivir, contactați (a se insera aici numele companiei locale și numărul de telefon)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg comprimate filmate abacavir/lamivudină/zidovudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră și nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- **Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.**

IMPORTANT – Reacții de hipersensibilitate

Trizivir conține abacavir (care este, de asemenea, substanța activă din compoziția medicamentelor Kivexa, Triumeq și Ziagen). Unii dintre pacienții tratați cu abacavir pot să prezinte o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă) care poate pune în pericol viața în cazul în care continuă să utilizeze medicamente care conțin abacavir.

Trebuie să citiți cu atenție toate informațiile menționate la „Reacții de hipersensibilitate” de la pct 4.

Cutia de Trizivir conține un **Card de Alertare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical despre reacția de hipersensibilitate la abacavir. **Desprindeți acest card și păstrați-l asupra dumneavoastră tot timpul.**

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trizivir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Trizivir
3. Cum să luați Trizivir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trizivir
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trizivir și pentru ce se utilizează

Trizivir este utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane) la adulți.

Trizivir conține trei substanțe active utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV: abacavir, lamivudină și zidovudină. Toate acestea aparțin unui grup de medicamente antiretrovirale, numit *analogi nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei (INRT)*.

Trizivir ajută la controlul bolii dumneavoastră. Trizivir nu vindecă infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcarea virală în organismul dumneavoastră și o menține la un nivel scăzut. Acesta ajută organismul dumneavoastră în creșterea numărului de celule CD4. Celulele CD4 reprezintă un tip de celule albe sanguine care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecțiilor.

Nu toți pacienții răspund la tratamentul cu Trizivir în același mod. Medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Trizivir

Nu luați Trizivir:

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la abacavir (sau la oricare alt medicament care conține abacavir – **Kivexa**, **Triumeq** sau **Ziagen**), lamivudină sau zidovudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*)

Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4.

- dacă aveți **probleme severe ale rinichilor**
- dacă aveți **un număr foarte mic de celule roșii în sânge** (*anemie*) sau **un număr foarte mic de celule albe în sânge** (*neutropenie*)

Verificați împreună cu medicul dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Trizivir

Unii dintre pacienții tratați cu Trizivir sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse grave. Trebuie să fiți avertizați cu privire la riscurile suplimentare:

- dacă aveți o **afecțiune moderată sau severă la nivelul ficatului**
- dacă ați avut vreodată **afecțiuni la nivelul ficatului**, incluzând hepatită B sau C (dacă aveți infecție cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Trizivir fără recomandarea medicului dumneavoastră deoarece puteți avea o reactivare a hepatitei)
- dacă sunteți **obez** (în special, dacă sunteți femeie)

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră înainte să utilizați Trizivir.

În timpul tratamentului medicamentos, este posibil să fie necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând teste de sânge. **Vezi pct. 4 pentru mai multe informații.**

Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Chiar și pacienții care nu au prezentă gena HLA-B*5701, pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă). **Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4 din acest prospect.**

Risc de evenimente cardiovasculare

Nu se poate exclude posibilitatea ca abacavirul să crească riscul producerii evenimentelor cardiovasculare.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cardiovasculare, fumați sau aveți alte boli care vă pot crește riscul de apariție a unor boli cardiovasculare, cum ar fi tensiunea arterială mare sau diabet. Nu întrerupeți administrarea Trizivir, decât dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește să faceți acest lucru.

Alte simptome importante

Unii dintre pacienții tratați cu Trizivir, dezvoltă alte boli care pot fi grave. Trebuie să fiți avertizați asupra semnelor și simptomelor importante care pot să apară în timp ce luați Trizivir.

Citiți informațiile de la pct. „Alte reacții adverse posibile ale Trizivir” la pct. 4 al acestui prospect.

Trizivir împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv preparate pe bază de plante medicinale sau alte medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți să utilizați un medicament nou în timp ce luați Trizivir.

Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent cu Trizivir:

- stavudină sau emtricitabină, pentru tratamentul **infecției cu HIV**

- alte medicamente care conțin lamivudină, utilizate pentru tratamentul **infecției cu HIV** sau **a infecției cu virus hepatitic B**
- ribavirină sau injecții cu ganciclovir, pentru tratamentul **infecțiilor virale**
- doze mari de **cotrimoxazol**, un antibiotic
- cladribină, utilizată pentru a trata **leucemia cu celule păroase**.

Spuneți medicului dacă sunteți tratat cu oricare dintre acestea.

Unele medicamente pot face mai posibilă apariția reacțiilor adverse sau pot agrava reacțiile adverse.

Acestea includ:

- valproat de sodiu, pentru tratamentul **epilepsiei**
- interferon, pentru tratamentul **infecțiilor virale**
- pirimetamină, pentru tratamentul **malariei** sau altor infecții cu paraziți
- dapsonă, pentru prevenirea **pneumoniei** și tratamentul infecțiilor pielii
- fluconazol sau flucitozină, pentru tratamentul **infecțiilor fungice**, cum este **candidoza**
- pentamidină sau atovaquonă, pentru tratamentul infecțiilor cu paraziți, cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită adesea **PPC**)
- amfotericină sau cotrimoxazol, pentru tratamentul **infecțiilor fungice și bacteriene**
- probenecid, pentru tratamentul **gutei** sau altor boli similare și utilizat cu unele antibiotice pentru a le mări eficacitatea
- **metadonă**, utilizată ca **substitut al heroinei**
- vincristină, vinblastină sau doxorubicină, pentru tratamentul **cancerului**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre acestea.

Unele medicamente interacționează cu Trizivir

Acestea includ:

- **claritromicină**, un antibiotic

Dacă sunteți în tratament cu claritromicină, luați doza cu cel puțin 2 ore înainte de sau după administrarea Trizivir.

- **fenitoină**, pentru tratamentul **epilepsiei**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați fenitoină. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă supravegheze în timpul tratamentului cu Trizivir.

- medicamente (de obicei lichide) care conțin **sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr** (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

- **riociguat**, pentru tratarea **tensiunii arteriale mari în vasele de sânge** (arterele pulmonare) care transportă sânge de la inimă la plămâni.

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de riociguat, deoarece abacavirul poate crește concentrația din sânge a riociguatului.

Metadonă și Trizivir

Abacavirul crește rata eliminării metadonei din organism. Dacă luați metadonă, veți fi supravegheat pentru observarea oricăror simptome ale sindromului de întrerupere. Poate fi necesară modificarea dozei dumneavoastră de metadonă.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre beneficiile și riscurile administrării Trizivir în timpul sarcinii, pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră.

Trizivir și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului.

Dacă ați luat Trizivir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Cantități mici din ingredientele Trizivir pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trizivir **vă poate face să vă simțiți amețit** și să aveți alte reacții adverse care vă pot face să fiți mai puțin vigilent.

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje, decât dacă vă simțiți bine.

Informații importante despre unele dintre celelalte componente ale comprimatelor de Trizivir.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum să luați Trizivir

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Rămâneți în legătură cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Trizivir fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Ce cantitate trebuie să luați

Doza uzuală de Trizivir la adulți este de un comprimat de două ori pe zi.

Luați comprimatele la intervale regulate, cu o perioadă de aproximativ 12 ore între administrarea fiecărui comprimat.

Înghițiți comprimatele întregi, cu o cantitate suficientă de apă. Trizivir poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Trizivir

Dacă luați în mod accidental prea mult din Trizivir, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital, pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Trizivir

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Este important să luați Trizivir în mod regulat, pentru că administrarea la intervale neregulate poate duce la scăderea eficacității împotriva infecției cu HIV și vă poate crește riscul de a prezenta reacții de hipersensibilitate.

Dacă încetați să luați Trizivir

Dacă ați încetat să luați Trizivir, indiferent de motiv în special dacă dumneavoastră considerați că prezentați reacții adverse sau din cauză că aveți alte boli:

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a reîncepe tratamentul. Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele pe care le aveți sunt determinate de reacția de hipersensibilitate. Dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta ar putea fi motivul, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Trizivir sau oricare alt medicament care conține abacavir (de exemplu Kivexa, Triumeq sau Ziagen).** Este important să respectați această recomandare.

Dacă medicul dumneavoastră vă va spune că puteți să reîncepeți tratamentul cu Trizivir, este posibil să vi se recomande să luați prima doză într-un loc în care se poate acorda asistență medicală de urgență,

dacă vă este necesară.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Tratamentul cu Trizivir poate cauza deseori o pierdere a grăsimii de la nivelul picioarelor, brațelor și feței (*lipoatrofie*). S-a observat că această pierdere a grăsimii de la nivelul corpului nu este complet reversibilă după întreruperea tratamentului cu zidovudină. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semnele de apariție a lipoatrofiei. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice pierdere de grăsime de la nivelul picioarelor, brațelor și feței. Când aceste semne apar, trebuie întreruptă administrarea Trizivir și trebuie schimbat tratamentul împotriva infecției cu HIV.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când sunteți tratat pentru infecția cu HIV, este greu de stabilit dacă un simptom este una dintre reacțiile adverse la Trizivir sau la alte medicamente pe care le utilizați sau dacă este determinat de infecția cu HIV. **Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Chiar și pacienții care nu au gena HLA-B*5701 pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă), reacție descrisă în acest prospect în cadrul chenarului la „Reacții de hipersensibilitate”.

Este foarte important să citiți și să înțelegeți informațiile despre această reacție gravă.

Pe lângă reacțiile adverse la Trizivir prezentate mai jos, pot să apară și alte afecțiuni în timpul tratamentului.

Este important să citiți informațiile de pe cealaltă față a prospectului, la „Alte reacții adverse posibile ale terapiei cu Trizivir”.

Reacții de hipersensibilitate

Trizivir conține **abacavir** (care este, de asemenea, substanța activă din compoziția **Kivexa**, **Triumeq** și **Ziagen**).

Abacavir poate cauza o reacție alergică gravă numită reacție de hipersensibilitate.

Aceste reacții de hipersensibilitate au fost mai des întâlnite la persoane care iau medicamente care conțin abacavir.

Cine poate dezvolta această reacție adversă?

Oricine ia Trizivir poate avea o reacție de hipersensibilitate la abacavir, care poate pune viața în pericol, în cazul în care continuă să utilizeze abacavir.

Aveți un risc mai mare de a dezvolta o astfel de reacție, dacă aveți o genă numită **HLA-B*5701** (dar puteți dezvolta această reacție chiar dacă nu aveți această genă). Veți fi testat pentru detectarea prezenței acestei gene înainte de a vi se recomanda Trizivir. **Dacă știți că aveți această genă, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Trizivir.**

Aproximativ 3 până la 4 pacienți din 100 tratați cu abacavir în cadrul unui studiu clinic, care nu aveau prezentă gena HLA-B*5701, au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate.

Care sunt simptomele?

Cele mai frecvente simptome sunt:

- **febră** (temperatură mare) și **erupție trecătoare pe piele**

Alte simptome frecvente sunt:

- **greață, vărsături, diaree, durere abdominală (de stomac), oboseală severă**

Alte simptome includ:

Dureri la nivelul încheieturilor și mușchilor, umflare a gâtului, scurtare a respirației, durere în gât, tuse, ocazional durere de cap, inflamație a ochilor (conjunctivită), ulcerații la nivelul gurii, tensiune arterială mică, furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor.

Când apar aceste reacții adverse?

Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în orice moment în timpul tratamentului cu Trizivir, dar, de regulă, apar în timpul primelor 6 săptămâni după începerea tratamentului.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- 1) dacă aveți o erupție trecătoare pe piele SAU**
- 2) aveți simptome din cel puțin 2 dintre următoarele grupuri**

- febră
- scurtare a respirației, durere în gât sau tuse
- greață sau vărsături, diaree sau durere abdominală
- oboseală severă, dureri în întregul corp sau o stare generală de rău.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți administrarea Trizivir.

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Trizivir

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Trizivir din cauza unei reacții de hipersensibilitate, **nu trebuie să mai luați NICIODATĂ Trizivir sau oricare alt medicament care conține abacavir (Kivexa, Triumeq sau Ziagen)**. Dacă faceți acest lucru, în decurs de câteva ore, tensiunea arterială poate deveni periculos de mică, ceea ce poate duce la deces.

Dacă ați încetat să luați Trizivir, indiferent de motiv în special dacă motivul este reprezentat de faptul că dumneavoastră considerați că prezentați reacții adverse sau din cauza faptului că aveți altă boală:

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a reîncepe tratamentul. Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele pe care le prezentați sunt determinate de o reacție de hipersensibilitate. Dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta ar putea fi motivul, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Trizivir sau oricare alt medicament care conține abacavir (Kivexa, Triumeq sau Ziagen)**. Este important să respectați această recomandare.

Ocazional, reacțiile de hipersensibilitate au apărut la pacienți care au reînceput administrarea de medicamente care conțin abacavir, pacienți care prezentaseră doar unul dintre simptomele descrise în Cardul de Alertare, înainte de întreruperea tratamentului.

Foarte rar, pacienții care au luat în trecut medicamente care conțin abacavir fără simptome de hipersensibilitate, au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate când au reînceput administrarea acestor medicamente.

Dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți să reîncepeți tratamentul cu Trizivir, este posibil să vi se recomande să luați prima doză într-un loc în care se poate acorda asistență medicală de urgență, dacă este necesar.

Dacă sunteți hipersensibil la Trizivir, returnați toate comprimatele neutilizate de Trizivir pentru a fi distruse. Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ambalajul de Trizivir include un **Card de Alertare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical de reacțiile de hipersensibilitate. **Detașați acest card și purtați-l în permanență cu dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- senzație de rău (*greață*).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot să afecteze **până la 1 din 10** persoane:

- reacție de hipersensibilitate
- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- dureri de stomac
- pierdere a poftei de mâncare
- amețeli
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură mare)
- stare generală de rău
- dificultăți la adormire (*insomnie*)
- dureri musculare și disconfort
- dureri articulare
- tuse
- iritație sau curgere a nasului
- erupție trecătoare pe piele
- cădere în exces a părului.

Reacțiile adverse frecvente care pot fi evidențiate prin teste de sânge sunt:

- un număr mic de celule roșii în sânge (*anemie*) sau număr mic de celule albe în sânge (*neutropenie sau leucopenie*)
- creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
- creștere a concentrației *bilirubinei* (o substanță produsă în ficat) în sânge, care va da pielii dumneavoastră o culoare galbenă.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea afectează **până la 1 din 100** persoane:

- senzație de lipsă de aer
- balonare (*flatulență*)
- mâncărime
- slăbiciune musculară.

O reacție adversă mai puțin frecventă care poate fi evidențiată prin teste de sânge este:

- reducere a numărului de celule sanguine implicate în coagularea sângelui (*trombocitopenie*) sau a tuturor tipurilor de celule sanguine (*pancitopenie*).

Reacții adverse rare

Acestea afectează **până la 1 din 1000** persoane:

- tulburări hepatice cum sunt icter, mărirea ficatului sau ficat încărcat cu grăsimi, inflamație a ficatului (*hepatită*)
- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge; *vezi următoarea secțiune „Alte reacții adverse posibile ale Trizivir”*)
- inflamație a pancreasului (*pancreatită*)
- durere în piept; boală a mușchiului inimii (*cardiomiopatie*)
- convulsii
- depresie sau anxietate, incapacitate de concentrare, somnolență

- indigestie, tulburări ale gustului
- modificări ale culorii unghiilor, pielii sau mucoasei din interiorul gurii
- simptome asemănătoare gripei - frisoane sau transpirație abundentă
- furnicături la nivelul pielii (înțepături)
- senzație de slăbiciune la nivelul membrelor
- distrugere a țesutului muscular
- amorteți
- urinare mai frecventă
- mărirea sânilor la bărbați.

Reacțiile adverse rare care pot fi evidențiate prin teste de sânge sunt:

- creștere a concentrației unei enzime numită amilază
- incapacitate a măduvei osoase de a produce celule roșii noi (*aplazie eritrocitară pură*).

Reacții adverse foarte rare

Acestea afectează **până la 1 din 10000** persoane:

- erupții trecătoare pe piele, care pot forma vezicule și pot arăta ca niște ținte mici (un punct central întunecat, înconjurat de o zonă deschisă la culoare, cu un cerc întunecat pe margini) (*eritem polimorf*)
- erupție extinsă cu vezicule și descuamări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (*sindrom Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care determină
- descuamare a pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*).

Adresați-vă de urgență unui medic, dacă observați oricare dintre aceste simptome.

O reacție adversă foarte rară care poate fi evidențiată prin teste de sânge este:

- incapacitate a măduvei osoase de a produce celule roșii sau celule albe noi (*anemie aplastică*).

Dacă aveți reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine severă sau neplăcută sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Alte reacții adverse posibile ale Trizivir

Trizivir poate determina alte afecțiuni care apar în timpul tratamentului infecției cu HIV.

Simptome de infecție și inflamație

Infecțiile vechi se pot reactiva

Pacienții cu infecție HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai susceptibili să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecțiile vechi, ascunse, se pot reactiva, provocând semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt determinate, probabil, de faptul că sistemul imunitar al organismului devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții. Simptomele includ de obicei **febră** împreună cu unele din următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultate în respirație.

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar devine mai puternic, poate ataca de asemenea țesutul sănătos din corp (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la câteva luni după începerea tratamentului cu medicamente împotriva infecției cu HIV. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi rapide sau neregulate) sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune la nivelul mâinilor și picioarelor care se deplasează în sus, spre trunchi.

Dacă aveți orice simptom de infecție în timp ce luați Trizivir:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru tratamentul infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Acidoza lactică este o reacție adversă rară, dar gravă

Unii pacienți tratați cu Trizivir au dezvoltat o afecțiune numită acidoză lactică însoțită de creșterea în dimensiuni a ficatului.

Acidoza lactică este determinată de acumularea de acid lactic în organism. Este o afecțiune rară; dacă apare, de obicei, se produce după câteva luni de tratament. Această afecțiune poate pune în pericol viața, determinând insuficiența organelor interne.

Acidoza lactică are o probabilitate mai mare de apariție la pacienții cu boli ale ficatului sau la persoanele obeze (supraponderale), în special la femei.

Semnele acidozei lactice includ:

- senzație de rău (*greață*), stare de rău (*vărsături*)
- dureri de stomac
- stare generală de rău
- pierderea poftei de mâncare, scădere în greutate
- respirație profundă, rapidă, dificilă
- senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor

Pe parcursul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va supraveghea pentru observarea apariției semnelor acidozei lactice. Dacă aveți oricare dintre simptomele prezentate mai sus sau orice alt simptom care vă îngrijorează:

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Este posibil să aveți probleme cu oasele

Unii pacienți care utilizează tratament asociat pentru infecția cu HIV dezvoltă o afecțiune numită osteonecroză. În această boală, o parte din țesutul osos moare, din cauza aportului redus de sânge către os. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratament asociat o perioadă lungă de timp
- dacă au luat, de asemenea, medicamente antiinflamatorii numite corticosteroizi
- dacă au consumat alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă au o greutate corporală mare.

Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate la nivelul articulațiilor
- artralgie și dureri (mai ales la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

Spuneți medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse care pot fi evidențiate prin teste de sânge

Trizivir de asemenea poate determina:

- concentrații crescute ale acidului lactic în sânge, care, în cazuri rare, pot duce la acidoză lactică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin **sistemul național de raportare indicat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trizivir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trizivir

Substanțele active din fiecare comprimat filmat de Trizivir sunt abacavir 300 mg (sub formă de sulfat), lamivudină 150 mg și zidovudină 300 mg.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu și stearat de magneziu în nucleul comprimatului. Învelișul comprimatului conține hipromeloză, dioxid de titan, polietilenglicol, lac de aluminiu carmin indigo, oxid galben de fer.

Cum arată Trizivir și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Trizivir sunt gravate cu „GX LL1” pe o față. Ele au formă asemănătoare unor capsule, de culoare verde-albăstrui și sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 60 de comprimate sau în flacoane cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu 60 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

França

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Irlanda

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

ViiV Healthcare BV Ltd
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Regatul Unit (Irlanda de Nord)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru abacavir/lamivudină/zidovudină, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre evenimentele cardiovasculare din literatura de specialitate referitoare la abacavir, inclusiv un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că avertismentele și precauțiile pentru utilizarea medicamentelor care conțin abacavir trebuie revizuite pentru a reflecta în mod adecvat nivelul actual de informații privind evenimentele cardiovasculare și, în conformitate cu ghidurile terapeutice actuale, o recomandare care descurajează utilizarea medicamentelor care conțin abacavir la pacienții cu risc cardiovascular crescut trebuie să fie, de asemenea, inclusă în informațiile referitoare la medicament. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin abacavir/lamivudină/zidovudină trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru abacavir/lamivudină/zidovudină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin abacavir/lamivudină/zidovudină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.