

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 300 mg/150 mg/300 mg tableta obsahuje 2,7 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Modro-zelené filmom obalené podlhovasté tablety s označením „GX LL1“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trizivir je indikovaný na liečbu dospelých infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (pozri časti 4.4 a 5.1). Táto fixná kombinácia nahrádza tri zložky (abakavir, lamivudín a zidovudín) používané jednotlivo v podobných dávkach. Odporúča sa, aby sa počas prvých 6 - 8 týždňov liečba zahájila podávaním abakaviru, lamivudínu a zidovudínu jednotlivo (pozri časť 4.4). Voľba tejto fixnej kombinácie sa má zakladať nielen na kritériách novej adherencie, ale hlavne na očakávanej účinnosti a riziku súvisiaceho s týmito tromi nukleozidovými analógmi.

Prínos Triziviru dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených v liečbe pacientov, ktorých ochorenie nebolo v pokročilom štádiu, a ktorí buď neboli doteraz liečení antiretrovirotikami, alebo boli po stredne intenzívnej antiretrovírusovej terapii. U pacientov s vysokou vírusovou záťažou (> 100 000 kópií/ml) je potrebné voľbu terapie obzvlášť starostlivo zvážiť (pozri časť 5.1).

Celkovo možno konštatovať, že virologická supresia dosiahnutá pri režime s touto trojkombináciou nukleozidov môže byť nižšia ako virologická supresia dosiahnutá pri iných multiliekových terapiách, predovšetkým pri tých, ktoré zahŕňajú posilnené inhibítory proteázy alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, a preto sa má o použití Triziviru uvažovať iba za zvláštnych okolností (napríklad pri súbežnej infekcii tuberkulózou).

Pred začiatkom liečby abakavirom sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Terapiu má predpísať lekár, ktorý má skúsenosti v liečení HIV infekcie.

Odporúčaná dávka Triziviru u dospelých (vo veku 18 rokov a viac) je jedna tableta dvakrát denne.

Trizivir sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

Ak je indikované prerušenie terapie jedným z liečiv obsiahnutých v Trizivire, alebo ak je potrebné dávku znížiť, sú k dispozícii prípravky obsahujúce samostatné liečivá abakavir, lamivudín a zidovudín.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Zatiaľ čo úprava dávky abakaviru u pacientov s renálnou dysfunkciou nie je potrebná, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú kvôli zníženému klírensu zvýšené koncentrácie lamivudínu a zidovudínu (pozri časť 4.4). Kvôli novej potrebe úpravy dávky sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) odporúča podávať prípravky abakaviru, lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť jednotlivými súhrnmi charakteristických vlastností týchto liekov. Trizivir sa nemá podávať pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie Triziviru neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

Staršie osoby

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje od pacientov starších ako 65 rokov. V tejto vekovej skupine sa odporúča zvláštna starostlivosť vzhľadom na vekom podmienený pokles renálnych funkcií a zmenené hematologické parametre.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Triziviru u dospievajúcich a detí neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Úprava dávky u pacientov s hematologickými nežiaducimi účinkami

V prípade poklesu hemoglobínu pod 9 g/dl čiže 5,59 mmol/l alebo pri poklese počtu neutrofilov pod $1,0 \times 10^9/l$ môže byť potrebná úprava dávky zidovudínu (pozri časti 4.3 a 4.4). Vzhľadom na to, že nie je možné upraviť dávky Triziviru, musí sa podávať abakavir, lamivudín a zidovudín jednotlivo. Lekári sa majú riadiť jednotlivými súhrnmi charakteristických vlastností týchto liekov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pozri časti 4.4 a 4.8.

Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

Kvôli liečivu zidovudín je Trizivir kontraindikovaný u pacientov s abnormálne nízkym počtom neutrofilov ($< 0,75 \times 10^9/l$) alebo s abnormálne nízkou hladinou hemoglobínu ($< 7,5$ g/dl čiže 4,65 mmol/l) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V tejto časti sú uvedené osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa abakaviru, lamivudínu a zidovudínu. Na ich kombináciu v Trizivire sa nevzťahujú žiadne ďalšie opatrenia.

Reakcie z precitlivenosti (pozri tiež časť 4.8)

Abakavir je spájaný s rizikom reakcií z precitlivenosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) charakterizovaných horúčkou a/alebo vyrážkou s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. HSR sa pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili.

Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B*5701.
- Liečba Trizivirom sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir (napr. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Trizivirom sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B*5701. Oddialenie ukončenia liečby Trizivirom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.
- Po ukončení liečby Trizivirom z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Trizivirom alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir** (napr. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **už nikdy nesmie opätovne začať**.
- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.
- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom, treba im dať pokyn, aby zvyšné tablety Triziviru vrátili do lekárne.

Klinický popis HSR na abakavir

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby**.

Takmer všetky HSR na abakavir zahŕňajú horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií) a zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnéj diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu**.

Príznaky súvisiace s HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

Laktátová acidóza

Pri používaní zidovudínu bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne súvisiaca s hepatomegáliou a steatózou pečene. Skoré príznaky (symptomatická hyperlaktatémia) zahŕňajú neškodné príznaky súvisiace s trávením (nauzea, vracanie a bolesť brucha), nešpecifickú malátnosť, nechutenstvo, úbytok telesnej hmotnosti, respiračné príznaky (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické príznaky (vrátane motorickej slabosti).

Laktátová acidóza má vysokú úmrtnosť a môže byť spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene alebo zlyhaním obličiek.

Laktátová acidóza sa spravidla objavila po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby.

Liečba zidovudínom sa má ukončiť, ak sa zistí symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz.

Je potrebná obozretnosť, keď sa zidovudín podáva akémukoľvek pacientovi (najmä obéznym ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo s inými známymi rizikovými faktormi vzniku ochorenia pečene a steatózy pečene (zahŕňajúcimi užívanie niektorých liekov a pitie alkoholu). Pacienti, ktorí sú súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C a liečení alfa-interferónom a ribavirínom, môžu byť vystavení osobitnému riziku.

Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť pozorne sledovaní.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Lipoatrofia

Liečba zidovudínom sa spájala s úbytkom podkožného tuku, ktorý súvisel s mitochondriálnou toxicitou. Výskyt a závažnosť lipoatrofie súvisia s kumulatívnou expozíciou. Tento úbytok tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svaľe, nemusí byť reverzibilný po prechode na režim liečby bez zidovudínu. Počas liečby zidovudínom a liekmi obsahujúcimi zidovudín (Combivir a Trizivir) treba pacientov pravidelne vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie. Ak existuje podozrenie na vznik lipoatrofie, má sa prejsť na liečbu alternatívnym režimom.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Hematologické nežiaduce účinky

U pacientov liečených zidovudínom možno očakávať vznik anémie, neutropénie a leukopénie (zvyčajne sekundárna k neutropénii). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytujú častejšie pri vyšších dávkach zidovudínu (1200-1500 mg/deň) a u pacientov s poškodením kostnej drene už pred liečbou, liečených predovšetkým v pokročilom štádiu HIV infekcie. Z tohto dôvodu sa u pacientov liečených Trizivirom musia starostlivo sledovať hematologické parametre (pozri časť 4.3). Uvedené hematologické zmeny zvyčajne nie sú pozorované skôr ako po štyroch až šiestich týždňoch terapie. U pacientov v pokročilom štádiu HIV infekcie sa všeobecne odporúča vyšetrovať krvný obraz minimálne v 14-dňových intervaloch počas prvých 3 mesiacov liečby a následne v jednomesačných intervaloch.

U pacientov vo včasnej fáze HIV infekcie sú hematologické nežiaduce účinky málo časté. V závislosti od celkového stavu pacienta môžu byť vyšetrenia krvného obrazu menej časté, napríklad raz za 1-3 mesiace. Pri vzniku ťažkej anémie alebo myelosupresie v dôsledku liečby Trizivirom alebo u pacientov s existujúcim poškodením kostnej drene, ako napr. hemoglobín < 9 g/dl (5,59 mmol/l) alebo počet neutrofilov < $1,0 \times 10^9/l$, môže byť potrebná úprava dávky zidovudínu (pozri časť 4.2). Vzhľadom na to, že nie je možné upraviť dávky Triziviru, musia sa podávať prípravky zidovudínu, abakaviru a lamivudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť informáciami pre predpisovanie jednotlivých liekov.

Pankreatitída

U pacientov liečených abakavirom, lamivudínom a zidovudínom sú zriedkavo popísané prípady pankreatitídy, nie je však jasné, či ich zapríčinilo podávanie týchto liečiv alebo základná HIV infekcia. Pri vzniku klinických známk, príznakov alebo laboratórnych abnormalít svedčiacich o pankreatitíde sa podávanie Triziviru musí ihneď prerušiť.

Ochorenie pečene

Ak sa lamivudín používa súčasne na liečbu HIV a infekcie vírusom hepatitídy B (HBV), ďalšie informácie týkajúce sa použitia lamivudínu v liečbe HBV sú k dispozícii v SmPC pre Zeffix.

Bezpečnosť a účinnosť Triziviru nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Trizivir sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s chronickou hepatítidou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Ak je u pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B liečba Trizivirom prerušená, odporúča sa periodické monitorovanie pečeňových testov a markerov na replikáciu vírusu HBV, pretože vysadenie liečby lamivudínom môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy (pozri SmPC pre Zeffix).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a musia sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.5).

Deti a dospelí

Použitie Triziviru u detí alebo dospelých sa neodporúča, pretože nie sú dostupné dostatočné údaje. V tejto populácii pacientov je obzvlášť ťažké identifikovať reakcie z precitlivenosti.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a môžu sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Oportúnne infekcie

Pacienti sa musia poučiť, že Trizivir alebo akýkoľvek antiretrovírusový liek nevylieči HIV infekciu, a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti v liečení týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Kardiovaskulárne udalosti

Hoci dostupné údaje z klinických a observačných štúdií s abakavirom vykazujú nekonzistentné výsledky, niekoľko štúdií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (najmä infarkt myokardu) u pacientov liečených abakavirom. Preto sa pri predpisovaní Triziviru majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Okrem toho sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby k liečebnému režimu obsahujúcemu abakavir v liečbe pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Podávanie osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Trizivir, sa môže vyskytnúť 1,6- až 3,3-krát vyššia expozícia lamivudínu (AUC) ako u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti z randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré porovnávajú Trizivir s jednotlivými liečivami u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí dostávali upravenú dávku lamivudínu. V pôvodných registračných skúšaniach s lamivudínom v kombinácii so zidovudínom boli vyššie expozície lamivudínu spojené s vyššou mierou hematologických toxicít (neutropénia a anémia), aj keď k vysadeniu pre neutropéniu alebo anémiu došlo u < 1 % pacientov. Môžu sa vyskytnúť ďalšie nežiaduce udalosti spojené s lamivudínom (ako sú poruchy gastrointestinálneho traktu a pečene).

Pacienti s ustáleným klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Trizivir, majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich udalostí spojených s lamivudínom, najmä z hľadiska hematologických toxicít. Ak sa objaví nová alebo sa zhorší existujúca neutropénia alebo anémia, je indikovaná úprava dávky lamivudínu, podľa informácií o dávkovaní lamivudínu, ktorá sa nedá dosiahnuť s Trizivirom. Trizivir sa má vysadiť a na vytvorenie liečebného režimu sa majú použiť jednotlivé liečivá.

Liekové interakcie

Doposiaľ sú nedostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti Triziviru pri jeho súčasnom podávaní s non-nukleozidovými analógmi inhibítora reverznej transkriptázy (NNRTIs) alebo s inhibítormi proteázy (PIs) (pozri časť 5.1).

Trizivir sa nemá užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín.

Súčasnému používaniu stavudínu so zidovudínom sa má zabrániť (pozri časť 4.5).

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Trizivir obsahuje abakavir, lamivudín a zidovudín a preto sú akékoľvek interakcie identifikované jednotlivo pre tieto látky relevantné pre Trizivir. Klinické štúdie ukázali, že medzi abakavirom, lamivudínom a zidovudínom nie sú žiadne klinicky významné interakcie.

Abakavir je metabolizovaný prostredníctvom enzýmov UDP – glukuronyltransferázy (UGT) a alkoholdehydrogenázy; súbežné podanie induktorov alebo inhibítorov UGT enzýmov alebo so zlúčeninami, ktoré sa vylučujú prostredníctvom alkoholdehydrogenázy môže pozmeniť expozíciu abakaviru. Zidovudín je predovšetkým metabolizovaný prostredníctvom UGT enzýmov; súbežné podanie induktorov alebo inhibítorov UGT enzýmov môže pozmeniť expozíciu zidovudínu. Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované transportérmi organických katiónov (organic cation transporters - OCT); súbežné podanie lamivudínu s inhibítormi OCT môže zvýšiť expozíciu lamivudínu.

Abakavir, lamivudín a zidovudín nie sú významne metabolizované enzýmami cytochrómu P₄₅₀ (ako sú CYP 3A4, CYP 2C9 alebo CYP 2D6) a neindukujú túto enzýmovú sústavu. Lamivudín a zidovudín neinhibujú enzýmy cytochrómu P₄₅₀. Abakavir vykazuje obmedzený potenciál inhibovať metabolizmus sprostredkovaný CYP 3A4 a preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* neinhibuje enzým CYP 2C9 ani enzým CYP 2D6. *In vitro* štúdie preukázali, že abakavir má potenciál inhibovať enzým 1A1 (CYP 1A1) cytochrómu P₄₅₀. Z tohto dôvodu existuje nízky potenciál pre interakcie s antiretrovírusovými inhibítormi proteázy, nenukleozidmi a ďalšími liekmi metabolizovanými

hlavnými enzýmami P₄₅₀.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Ďalej uvedený zoznam sa nemá považovať za úplný, ale reprezentuje sledované liekové skupiny.

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
Didanozín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Didanozín /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Didanozín /zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Stavudín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Kombinácia sa neodporúča.
Stavudín /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Stavudín /zidovudín	Antagonizmus anti-HIV aktivity <i>in vitro</i> medzi stavudínom a zidovudínom môže viesť k zníženej účinnosti oboch liečiv.	
PROTIINFEKČNÉ LIEKY		
Atovakvón/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy.
Atovakvón /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Atovakvón /zidovudín (750 mg dvakrát denne s jedlom/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑33 % Atovakvón AUC ↔	
Klaritromycín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Oddelené podávanie Triziviru a klaritromycínu s minimálne 2-hodinovým časovým odstupom.
Klaritromycín /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Klaritromycín /zidovudín (500 mg dvakrát denne/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudín AUC ↓12 %	
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Triziviru, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Keď je nutné súbežné podávanie kotrimoxazolu, pacienti majú byť klinicky monitorovaní. Vysoké dávky trimetoprimu/sulfametoxazolu na liečbu pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy sa nesledovali a má sa im vyhnúť.
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: AUC ↑40 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických kationov)	
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
ANTIMYKOTIKÁ		
Flukonazol/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Flukonazol /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Flukonazol /zidovudín (400 mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑74 % (inhibícia UGT)	
ANTIBIOTIKÁ		

Rifampicín/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
---------------------	--	--

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
Rifampicín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Rifampicín/zidovudín (600mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↓48 % (indukcia UGT)	
ANTI-KONVULZIVA		
Fenobarbital/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Fenobarbital/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Fenobarbital/zidovudín	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie zidovudínu prostredníctvom UGT indukcie.	
Fenytoín/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania. Sledujte koncentrácie fenytoínu.
Fenytoín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Fenytoín/zidovudín	Fenytoín AUC ↑↓	
Kyselina valproová/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	
Kyselina valproová /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Kyselina valproová /zidovudín (250 mg alebo 500 mg trikrát denne/100 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑80 % (inhibícia UGT)	
ANTI-HISTAMINIKÁ (ANTAGONISTY HISTAMINOVÝCH H2 RECEPTOROV)		
Ranitidín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Ranitidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Ranitidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických kationov.	
Ranitidín/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
Cimetidín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Cimetidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Cimetidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických kationov.	
Cimetidín/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
CYTOTOXIKÁ		
Kladribín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Lamivudín inhibuje <i>in vitro</i> intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).
OPIOIDY		
Metadón/abakavir (40 až 90 mg jedenkrát denne počas 14 dní/600 mg jednorazová dávka, potom 600 mg dvakrát denne počas 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35 % Metadón: CL/F ↑22 %	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Metadón/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Úprava dávkovania metadónu u väčšiny pacientov je nepravdepodobná; príležitostne sa môže vyžadovať retitácia metadónu.
Metadón/zidovudín (30 až 90 mg jedenkrát denne/200 mg každé 4 hodiny)	Zidovudín AUC ↑43 % Metadón AUC ↔	
RETINOIDY		
Retinoidné zlúčeniny (napr. isotretinoín)/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Interakcie sú možné vzhľadom k spoločnej ceste eliminácie cez alkoholdehydrogenázu.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Retinoidné zlúčeniny (napr. isotretinoín)/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Retinoidné zlúčeniny (napr. isotretinoín)/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
URIKOZURIKÁ		
Probenecid/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Probenecid/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Probenecid/zidovudín (500 mg štyrikrát denne/2 mg/kg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑106 % (inhibícia UGT)	

RÔZNE		
Etanol/abakavir (0,7 g/kg jednorazová dávka/600 mg jednorazová dávka)	Abakavir: AUC ↑41 % Etanol: AUC ↔ (Inhibícia alkoholdehydrogenázy)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Etanol/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Etanol/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu Lamivudín: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Triziviru s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.
Riociguát/abakavir	Riociguát ↑ Abakavir inhibuje <i>in vitro</i> CYP 1A1. Súbežné podanie jednorazovej dávky riociguátu (0,5 mg) pacientom s HIV, ktorí dostávali kombináciu abakaviru/dolutegraviru/lamivudínu (600 mg/50 mg/300 mg jedenkrát denne), viedlo približne k trojnásobne vyššej hodnote AUC _(0-∞) riociguátu pri porovnaní s historickými hodnotami AUC _(0-∞) riociguátu hlásenými u zdravých osôb.	Môže byť potrebné znížiť dávku riociguátu. Odporúčania na dávkovanie nájdete v preskripčných informáciách o riociguáte.

Skratky: ↑ = zvýšenie; ↓ = zníženie; ↔ = žiadna významná zmena; AUC = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času; C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia; CL/F = zdanlivý perorálny klírens

Hlásená bola exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, keď bol zidovudín súčasťou terapeutického režimu používaného na liečbu HIV, aj keď presný mechanizmus ešte nie je objasnený. Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.4). Má sa zvážiť nahradenie zidovudínu v kombinovanom ART režime, ak už bol tento nasadený. Toto je obzvlášť dôležité u pacientov so známou anamnézou anémie vyvolanej zidovudínom.

Súbežná, predovšetkým akútna liečba potenciálne myelosupresívne pôsobiacimi látkami (napr. systémovo podávaný pentamidín, dapson, pyrimetamín, kotrimoxazol, amfotericín, flucytozín, ganciklovir, interferón, vinkristín, vinblastín a doxorubicín) môže tiež zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií na zidovudín (pozri časť 4.8). Ak je súbežná liečba Trizivirom a niektorým z uvedených liečiv nevyhnutná, treba venovať zvýšenú pozornosť sledovaniu funkcie obličiek a hematologických parametrov a v prípade potreby sa má znížiť dávkovanie jedného alebo viacerých liečiv.

Obmedzené údaje z klinických štúdií nepreukázali významne zvýšené riziko vzniku nežiaducich reakcií na zidovudín pri súbežnom podávaní profylaktických dávok kotrimoxazolu (pozri hore uvedené informácie o interakcii týkajúcej sa lamivudínu a kotrimoxazolu), pentamidínu vo forme

aerosólu, pyrimetamínu a acykloviru.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecne, pri rozhodovaní o použití antiretrovírusových liekov na liečbu HIV-infekcie u tehotných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu infekcie HIV na novorodenca, mali by sa zväžiť údaje získané u zvierat a ako aj klinické skúsenosti u tehotných žien. V tomto prípade, použitie zidovudínu u tehotných žien s následnou liečbou u novorodencov, preukázalo zníženie miery prenosu HIV z matky na plod. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Triziviru počas gravidity. Malé množstvo údajov u gravidných žien, ktoré užívajú samostatné liečivá abakavir, lamivudín a zidovudín v kombinácii, nepoukazuje na malformačnú toxicitu (viac ako 300 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri). Veľké množstvo údajov u gravidných žien užívajúcich lamivudín alebo zidovudín nepoukazuje na malformačnú toxicitu (viac ako 3 000 ukončených gravidít, pri každej z nich došlo k expozícii liečivu v prvom trimestri, z ktorých viac než 2 000 ukončených gravidít zahŕňalo expozíciu tak lamivudínu, ako aj zidovudínu). Malé množstvo údajov (viac ako 600 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje malformačnú toxicitu pre abakavir. Na základe uvedeného malého množstva údajov je riziko malformácie u ľudí nepravdepodobné.

Liečivá Triziviru môžu inhibovať bunkovú replikáciu DNA, zidovudín sa prejavil ako transplacentárny karcinogén v jednej štúdii na zvieratách, a abakavir sa preukázal ako karcinogén na zvieracích modeloch (pozri časť 5.3). Klinická významnosť týchto zistení nie je známa.

U pacientok súčasne infikovaných vírusom hepatitídy, ktoré sú liečené liekom obsahujúcim lamivudín, akým je Trizivir, a ktoré následne otehotnejú, sa má zohľadniť možnosť recidívy hepatitídy po prerušení liečby lamivudínom.

Mitochondriálna dysfunkcia

In vitro a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4.).

Dojčenie

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov v laktácii. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka.

Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti abakaviru a lamivudínu, keď sa podávajú deťom mladším ako tri mesiace.

Po podaní jednorazovej dávky 200 mg zidovudínu HIV infikovaným ženám bola priemerná koncentrácia zidovudínu v ľudskom mlieku a v sére podobná.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že ani abakavir ani lamivudín ani zidovudín nemajú žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nepreukázalo sa, že by zidovudín u mužov ovplyvňoval počet, morfológiu či motilitu spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa však vždy musí prihliadnuť na jeho klinický stav a profil nežiaducich účinkov Triziviru.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie počas liečby HIV infekcie boli popísané pri podávaní abakaviru, lamivudínu a zidovudínu jednotlivo aj v kombinácii. Vzhľadom na to, že Trizivir obsahuje abakavir, lamivudín a zidovudín, možno očakávať nežiaduce reakcie súvisiace s jednotlivými zložkami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií hlásených u jednotlivých liečiv

Nežiaduce reakcie hlásené u abakaviru, lamivudínu a zidovudínu sú prezentované v tabuľke 1. Sú uvedené podľa telesného systému, triedy orgánu a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V prípade objavenia sa niektorého z týchto symptómov, sa musí venovať zvláštna pozornosť vylúčeniu možnosti reakcie z precitlivosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u jednotlivých zložiek Triziviru

Abakavir	Lamivudín	Zidovudín
DÔLEŽITÉ: informácie o precitlivenosti na abakavir, pozri informácie uvedené nižšie pod názvom Popis vybraných nežiaducich reakcií, <i>Precitlivenosť na abakavir</i>		
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	<i>Menej časté:</i> neutropénia, anémia (obe ojedinele ťažké), trombocytopénia <i>Veľmi zriedkavé:</i> aplázia len buniek červenej krvnej zložky	<i>Časté:</i> anémia, neutropénia a leukopénia <i>Menej časté:</i> trombocytopénia a pancytopénia s hypopláziou kostnej drene <i>Zriedkavé:</i> aplázia len buniek červenej krvnej zložky <i>Veľmi zriedkavé:</i> aplastická anémia
Poruchy imunitného systému		
<i>Časté:</i> precitlivenosť		
Poruchy metabolizmu a výživy		
<i>Časté:</i> anorexia <i>Veľmi zriedkavé:</i> laktátová acidóza	<i>Veľmi zriedkavé:</i> laktátová acidóza	<i>Zriedkavé:</i> anorexia, laktátová acidóza v neprítomnosti hypoxémie
Psychické poruchy		
		<i>Zriedkavé:</i> úzkosť, depresia
Poruchy nervového systému		
<i>Časté:</i> bolesť hlavy	<i>Časté:</i> bolesť hlavy, nespavosť <i>Veľmi zriedkavé:</i> periférna neuropatia (parestézia)	<i>Veľmi časté:</i> bolesť hlavy <i>Časté:</i> závrat <i>Zriedkavé:</i> nespavosť, parestézia, somnolencia, strata mentálnej ostrosti, kŕče
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
		<i>Zriedkavé:</i> kardiomyopatia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	<i>Časté:</i> kašeľ, nosové príznaky	<i>Menej časté:</i> dýchavičnosť <i>Zriedkavé:</i> kašeľ

Abakavir	Lamivudín	Zidovudín
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Časté: nauzea, dávenie, hnačka Zriedkavé: pankreatitída	Časté: nauzea, dávenie, bolesť brucha, hnačka Zriedkavé: vzostup sérových amyláz, pankreatitída	Veľmi časté: nauzea Časté: dávenie, bolesť brucha a hnačka Menej časté: flatulencia Zriedkavé: pigmentácia ústnej sliznice, poruchy vnímania chuti, dyspepsia, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		
	Menej časté: prechodný vzostup pečeňových enzýmov (AST, ALT) Zriedkavé: hepatitída	Časté: vzostupy krvných hladín pečeňových enzýmov a bilirubínu Zriedkavé: poruchy pečene ako ťažká hepatomegália so steatózou
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Časté: exantém (bez systémových symptómov) Veľmi zriedkavé: multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza	Časté: exantém, alopecia	Menej časté: exantém a pruritus Zriedkavé: pigmentácia nechtovej a kože, urtikária a potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	Časté: artralgia, svalové poruchy Zriedkavé: rabdomyolýza	Časté: myalgia Menej časté: myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest		
		Zriedkavé: časté močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		
		Zriedkavé: gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Časté: horúčka, letargia, únava	Časté: únava, malátnosť, horúčka	Časté: malátnosť Menej časté: horúčka, generalizovaná bolesť a asténia Zriedkavé: triaška, bolesti na hrudníku a príznaky podobné chrípke

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

Popis niektorých vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivosť na abakavir

Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené **aspoň u 10 %** pacientov s reakciou z precitlivosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

<i>Koža</i>	Vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha , ulcerácie v ústnej dutine
<i>Dýchacia sústava</i>	Dyspnoe, kašeľ , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	Horúčka, letargia, malátnosť , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Nervový systém/Psychika</i>	Bolesť hlavy , parestézia
<i>Krv a lymfatický systém</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Kostrová a svalová sústava</i>	Myalgia , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
<i>Obličky a močové cesty</i>	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

Hematologické nežiaduce reakcie u zidovudínu

Anémia, neutropénia a leukopénia sa vyskytovali častejšie pri užívaní vyšších dávok (1200 až 1500 mg/deň), u pacientov v pokročilom štádiu HIV infekcie (obzvlášť v prípadoch poškodenia kostnej drene už pred liečbou zidovudínom) a hlavne u pacientov s počtom CD4 buniek menším ako 100/mm³. Môže byť nevyhnutné zníženie dávky alebo prerušenie liečby (pozri časť 4.4). Anémia si môže vyžadovať transfúziu liečbu.

Výskyt neutropénie bol zvýšený aj u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby zidovudínom nízky počet neutrofilov, nízke hladiny hemoglobínu a nízke hladiny vitamínu B₁₂ v sére.

Laktátová acidóza

Liečba zidovudínom sa spájala s prípadmi laktátovej acidózy, niekedy fatálnej, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

Lipoatrofia

Liečba zidovudínom sa spájala s úbytkom podkožného tuku, ktorý je najzjavnejší na tvári, končatinách a sedacom svale. Pacientov liečených Trizivirom treba často vyšetrovať kvôli prejavom lipoatrofie a pýtať sa ich na tieto prejavy. Keď sa zistí ich vznik, v liečbe Trizivirom sa nemá pokračovať (pozri časť 4.4).

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Existujú obmedzené skúsenosti s predávkovaním Trizivirom. Neidentifikovali sa žiadne špecifické príznaky alebo prejavy po akútnom predávkovaní abakavirom, zidovudínom alebo lamivudínom okrem tých, ktoré boli spomenuté v nežiaducich reakciách.

V prípade predávkovania sa pacienti musia sledovať z hľadiska vzniku toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby použiť bežné podporné opatrenia. Lamivudín je dialyzovateľný, a preto možno v liečbe predávkovania použiť kontinuálnu hemodialýzu, príslušné klinické štúdie však neboli vykonané. Účinnosť hemodialýzy a peritoneálnej dialýzy na elimináciu zidovudínu je obmedzená, ale obe metódy zvyšujú elimináciu glukuronidového metabolitu. Možnosť eliminácie abakaviru hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Antivirotiká na systémové použitie, kombinované antivirotiká na liečbu HIV infekcie. ATC kód: J05AR04.

Mechanizmus účinku

Abakavir, lamivudín a zidovudín sú NRTIs a sú selektívnymi inhibítormi so silným účinkom proti HIV-1 a HIV-2. Všetky tieto tri liečivá sú metabolizované postupne intracelulárnymi kinázami na zodpovedajúci 5'-trifosfát (TP). Lamivudín-TP, karbovir-TP (aktívna trifosfátová forma abakaviru) a zidovudín-TP sú substrátmi a kompetitívnymi inhibítormi reverznej transkriptázy (RT) HIV. Hlavná protívirusová aktivita týchto liečiv však spočíva v inkorporácii ich monofosfátovej formy do reťazca vírusovej DNA, čo vedie k ukončeniu tohto reťazca. Trifosfátové formy abakaviru, lamivudínu a zidovudínu prejavujú významne menšiu afinitu k DNA-polymerázam hostiteľských buniek.

V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: abakavir, didanozín a nevirapín). V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri zidovudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: didanozín a interferón-alfa). Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonistizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, stavudínom alebo tenofovirom, s nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítorom proteázy (PI) amprenavirom.

Rezistencia in vitro

HIV-1 rezistencia na lamivudín zahŕňa vývoj M184I alebo, častejšie, aminoacidovej zmeny M184V blízko aktívneho miesta vírusovej RT.

In vitro boli vyselektované izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir, ktoré sa vyznačujú špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov RT (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115F). Rezistencia vírusov na abakavir sa *in vitro* vyvíja relatívne pomaly, lebo klinicky významné zvýšenie EC₅₀ oproti divokým kmeňom vyžaduje viacnásobné mutácie.

Rezistencia in vivo (pacienti bez predchádzajúcej terapie)

Varianty M184V alebo M184I vznikajú u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 liečených antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou lamivudín. U väčšiny pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu pri režime obsahujúcom abakavir v pivotnej klinickej štúdii s Combivirom (kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu), sa nedokázali žiadne zmeny spojené s NRTI od východiskového stavu (15 %), alebo sa dokázala len selekcia M184V alebo M184I (78 %). Celková frekvencia selekcie pre M184V alebo M184I bola vysoká (85 %) a selekcia L74V, K65R a Y115F sa nepozorovala (pozri tabuľku). Zistili sa aj mutácie súvisiace s tymidínovými analógmi (TAMs), ktoré sú vyselektované zidovudínom (8 %).

Liečba	Abakavir + Combivir
Počet jedincov	282
Počet virologických zlyhaní	43
Počet genotypov počas liečby	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs ¹	3 (8 %)

1. Počet jedincov s ≥ 1 TAM.

TAMs môžu byť vyselektované, keď sú tymidínové analógy spojené s abakavirom. V metaanalýze šiestich klinických štúdií neboli TAMs vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir bez zidovudínu (0/127), ale boli vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir a tymidínový analóg zidovudín (22/86, 26 %). Okrem toho, selekcia L74V a K65R bola znížená pri súbežnom podávaní so ZDV (K65R: bez ZDV: 13/127, 10 %; so ZDV: 1/86, 1 %; L74V: bez ZDV: 51/127, 40 %; so ZDV: 2/86, 2 %).

Rezistencia in vivo (pacienti po predchádzajúcej terapii)

Varianty M184V alebo M184I vznikajú u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 liečených antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou lamivudín a vyvolávajú vysoko-úrovňovú rezistenciu na lamivudín. Údaje *in vitro* poukazujú na to, že pokračovanie v antiretrovírusovej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku M184V môže poskytnúť reziduálny antiretrovírusový účinok (pravdepodobne kvôli narušenej replikačnej schopnosti vírusu). Klinický význam týchto zistení nie je stanovený. Dostupné klinické údaje sú v skutočnosti veľmi obmedzené a v praxi vylučujú vyvodenie akéhokoľvek spoľahlivého záveru. V každom prípade sa má pred udržiavacou liečbou lamivudínom vždy uprednostniť nasadenie citlivých NRTIs. O udržiavacej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku mutácie M184V sa má preto uvažovať len v prípadoch, keď nie sú k dispozícii žiadne iné účinné NRTIs. Podobne, prítomnosť TAMs vyvoláva rezistenciu na ZDV.

Klinicky významné zníženie citlivosti na abakavir bolo dokázané u klinických izolátov od pacientov s nekontrolovanou vírusovou replikáciou, ktorí boli predliečení inými nukleozidovými inhibítormi a sú na ne rezistentní. V metaanalýze piatich klinických štúdií, v ktorých sa abakavir pridával na zintenzívnenie liečby, zo 166 jedincov 123 (74 %) malo M184V/I, 50 (30 %) malo T215Y/F, 45 (27 %) malo M41L, 30 (18 %) malo K70R a 25 (15 %) malo D67N. K65R nebola prítomná a L74V a Y115F boli menej časté (≤ 3 %). Modelovanie pomocou logistickej regresie zamerané na prediktívnu hodnotu pre genotyp (upravenú podľa východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA [vRNA], počtu CD4+ buniek, počtu a trvania predošlých antiretrovírusových terapií) ukázalo, že prítomnosť 3 alebo viacerých mutácií súvisiacich s rezistenciou na NRTI bola spojená so zníženou odpoveďou v 4. týždni ($p=0,015$) alebo 4 alebo viacerých mutácií v mediánovom 24. týždni ($p\leq 0,012$). Okrem toho, vnesenie komplexu do kodónu 69 alebo mutácia Q151M, zvyčajne prítomná v kombinácii s A62V, V75I, F77L a F116Y, spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na abakavir.

Východisková mutácia v reverznej transkriptáze	4. týždeň (n = 166)		
	n	Priemerná zmena vRNA (log ₁₀ kópií/ml)	Percento s <400 kópií/ml vRNA
Žiadna	15	-0,96	40 %
Len M184V	75	-0,74	64 %
Akakoľvek jedna mutácia súvisiaca s NRTI	82	-0,72	65 %
Akakoľvek dve mutácie súvisiace s NRTI	22	-0,82	32 %
Akakoľvek tri mutácie súvisiace s NRTI	19	-0,30	5 %
Štyri alebo viac mutácií súvisiacich s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypová rezistencia a skrížená rezistencia

Fenotypová rezistencia na abakavir vyžaduje M184V s aspoň jednou ďalšou abakavirom vyselektovanou mutáciou, alebo M184I s viacerými TAMs. Fenotypová skrížená rezistencia na iné NRTIs len s mutáciou M184V alebo M184I je obmedzená. Zidovudín, didanozín, stavudín a tenofovir si uchovávajú svoje antiretrovirové účinky proti takýmto variantom HIV-1. Prítomnosť M184V s K65R vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, tenofovirom, didanozínom a lamivudínom a M184V s L74V vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, didanozínom a lamivudínom. Prítomnosť M184V s Y115F vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom a lamivudínom. Náležité používanie abakaviru sa môže riadiť pomocou v súčasnosti odporúčaných algoritmov rezistencie.

Skrížená rezistencia medzi abakavirom, lamivudínom alebo zidovudínom a antiretrovirovými z iných tried, napr. PIs alebo NNRTIs je nepravdepodobná.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Jedna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia porovnávala kombináciu abakaviru, lamivudínu a zidovudínu s kombináciou indinaviru, lamivudínu a zidovudínu v terapii pacientov bez predchádzajúcej antiretrovirovej terapie. Z dôvodu vysokého podielu predčasného ukončenia účasti v štúdiu (do 48. týždňa ukončilo randomizovanú liečbu 42 % pacientov) nie je možné vyvodiť definitívny záver týkajúci sa ekvivalencie medzi terapeutickými režimami ku 48. týždňu. Aj keď bol medzi režimami obsahujúcimi abakavir a indinavir pozorovaný podobný protívírusový účinok, pokiaľ ide o podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou (≤ 400 kópií/ml; analýza všetkých randomizovaných jedincov, „intention to treat“ (ITT), 47 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 49 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir; analýza skutočne odliečených jedincov, „as treated“ (AT), 86 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 94 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir], výsledky favorizovali kombináciu s indinavirom, obzvlášť v subpopulácii pacientov s vysokou vírusovou záťažou (s bazálnou hodnotou $> 100\,000$ kópií/ml); pri analýze ITT 46 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 55 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze AT 84 % pacientov liečených kombináciou abakavir oproti 93 % liečených kombináciou obsahujúcou indinavir).

ACTG5095 bola randomizovaná (1:1:1), dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia vykonaná u 1147 HIV-1 infikovaných dospelých predtým neliečených antiretrovirotikami, porovnávajúca 3 režimy: zidovudín (ZDV), lamivudín (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) oproti ZDV/3TC/EFV oproti ZDV/3TC/ABC. Po strednej dobe sledovania v trvaní 32 týždňov sa dokázalo, že trojitá terapia tromi nukleozidmi ZDV/3TC/ABC je virologicky menej účinná ako dve ďalšie skupiny bez ohľadu na bazálnu hodnotu vírusovej záťaže ($<$ alebo $>$ 100 000 kópií/ml), pričom u 26 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC, 16 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 13 % v skupine so 4 liečivami sa zistilo virologické zlyhanie (HIV RNA $>$ 200 kópií/ml). K 48. týždňu bol podiel jedincov s HIV RNA $<$ 50 kópií/ml 63 % v skupine so ZDV/3TC/ABC, 80 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 86 % v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV. Komisia monitorujúca údaje o bezpečnosti v tejto štúdii v tomto čase zrušila skupinu so ZDV/3TC/ABC na základe vyššieho podielu pacientov s virologickým zlyhaním. Zvyšné skupiny pokračovali v zaslepenej fáze štúdie. Po strednej dobe sledovania v trvaní 144 týždňov sa u 25 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % v skupine so ZDV/3TC/EFV zistilo virologické zlyhanie. Medzi dvoma skupinami nebol žiadny významný rozdiel v čase do prvého virologického zlyhania ($p=0,73$, log-rank test). V tejto štúdii pridanie ABC k ZDV/3TC/EFV významne nezlepšilo účinnosť.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické zlyhanie (HIV RNA $>$ 200 kópií/ml)	32 týždňov	26 %	16 %	13 %
	144 týždňov	-	26 %	25 %
Virologický úspech (k 48. týždňu HIV RNA $<$ 50 kópií/ml)		63 %	80 %	86 %

U pacientov predtým neliečených antiretrovirotikami bol v malej, ešte stále prebiehajúcej otvorenej pilotnej štúdii podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou ($<$ 400 kópií/ml) po 24 týždňoch liečby kombináciou abakaviru, lamivudínu, zidovudínu a efavirenzu približne 90 %, pričom 80 % malo $<$ 50 kópií/ml.

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o použití Triziviru u pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe, u pacientov po zlyhaní inej terapie alebo u pacientov v pokročilom štádiu ochorenia (CD4 bunky $<$ 50 buniek/mm³).

Stupeň prínosu tejto nukleozidovej kombinácie u pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe bude závisieť od povahy a trvania predchádzajúcej terapie, ktorá mohla vyselektovať varianty HIV-1 so skríženou rezistenciou na abakavir, lamivudín alebo zidovudín.

Doposiaľ nie sú dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti Triziviru pri jeho súčasnom podávaní s NNRTIs alebo PIs.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Abakavir, lamivudín a zidovudín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebávajú z tráviaceho traktu. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní u dospelých je okolo 83 % u abakaviru, 80 – 85 % u lamivudínu a 60 – 70 % u zidovudínu.

Vo farmakokinetickej štúdii u pacientov infikovaných HIV-1 boli farmakokinetické parametre abakaviru, lamivudínu a zidovudínu v ustálenom stave podobné, buď bol Trizivir podávaný samostatne, alebo boli tablety obsahujúce kombináciu lamivudín/zidovudín súčasne podávané s tabletami obsahujúcimi abakavir, a taktiež podobné hodnotám získaným v bioekvivalenčnej štúdii Triziviru u zdravých dobrovoľníkov.

Bioekvivalenčná štúdia porovnávala Trizivir so súčasne užívanými samostatnými tabletami s 300 mg abakaviru, 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu. Skúmal sa tiež vplyv potravy na rýchlosť a rozsah absorpcie. Dokázalo sa, že pokiaľ ide o $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} , Trizivir je bioekvivalentný súčasne užitým samostatným tabletám s 300 mg abakaviru, 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu. Potrava spomalila rýchlosť absorpcie Triziviru (mierny pokles C_{max} (v priemere medzi 18 – 32 %) a mierne predĺžila t_{max} (približne o 1 hodinu), ale nie rozsah absorpcie ($AUC_{0-\infty}$). Tieto zmeny sa nepokladajú za klinicky relevantné a pri podávaní Triziviru nie je potrebné odporúčať žiadne obmedzenia týkajúce sa príjmu potravy.

Pri terapeutických dávkach (jedna tableta Triziviru dvakrát denne) u pacientov je priemerná hodnota (CV) C_{max} v ustálenom stave v plazme pre abakavir 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), pre lamivudín 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) a pre zidovudín 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %). Zodpovedajúce hodnoty C_{min} pre abakavir nemohli byť stanovené a sú 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) pre lamivudín a 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %) pre zidovudín. Priemerné (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín je u abakaviru 6,39 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %), u lamivudínu 5,73 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %) a u zidovudínu 1,50 $\mu\text{g.h/ml}$ (47 %).

Pri súčasnom podaní zidovudínu a lamivudínu bol pozorovaný mierny vzostup C_{max} (28 %) zidovudínu, celková expozícia (AUC) sa však významne nezmenila. Zidovudín nemal vplyv na farmakokinetiku lamivudínu. Pokiaľ ide o abakavir, bol pozorovaný jeho vplyv na zidovudín (pokles C_{max} o 20 %) a na lamivudín (pokles C_{max} o 35 %).

Distribúcia

V štúdiách s intravenóznym podaním boli zistené tieto priemerné hodnoty zdanlivého distribučného objemu: u abakaviru 0,8 l/kg, u lamivudínu 1,3 l/kg a u zidovudínu 1,6 l/kg. V terapeutickom rozsahu dávkovania lamivudínu je jeho farmakokinetika lineárna a väzba na hlavný plazmatický proteín albumín obmedzená (< 36 % sérového albumínu *in vitro*). Väzba zidovudínu na plazmatické bielkoviny je 34 % až 38 %. Štúdie väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v terapeutických koncentráciách v malej až strednej miere (~ 49 %). To naznačuje malú pravdepodobnosť liekových interakcií mechanizmom vytiesňovania väzby na plazmatické bielkoviny.

Interakcie spojené s vytiesňovaním z väzobných miest sa u Triziviru nepredpokladajú.

Údaje svedčia o prieniku abakaviru, lamivudínu a zidovudínu do centrálneho nervového systému (CNS) a mozgovomiechového moku (CSL). Priemerný pomer koncentrácií CSL/sérum 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol u lamivudínu 0,12 a u zidovudínu 0,5. Presný prienik lamivudínu do CNS a jeho vzťah ku klinickým účinkom nie je známy.

Štúdie s abakavirom ukazujú, že pomer AUC v CSF a plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových plazmatických koncentrácií sú 9-krát vyššie než IC_{50} pre abakavir 0,08 $\mu\text{g/ml}$ alebo 0,26 μM , keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne.

Biotransformácia

Pri lamivudíne je metabolizmus len málo významný mechanizmus eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu a iných liečiv je vzhľadom na nízky metabolizmus v pečeni (5 – 10 %) a nízku väzbu na bielkoviny malá.

Hlavným metabolitom zidovudínu v plazme a moči je 5'-glukuronid, ktorý tvorí 50 – 80 % dávky vylúčenej obličkami. Po intravenóznom podaní bol ako metabolit zidovudínu zistený tiež 3'-amino-3'-deoxytymidín (AMT).

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Obličkami sa v nezmenenej forme vylučuje približne 2 % podanej dávky. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka je metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % dávky vylúčenej obličkami.

Eliminácia

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 18 až 19 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg s prevahou vylučovania obličkami (> 70 %) pomocou organického kationového transportného systému. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že vylučovanie lamivudínu je ovplyvnené renálnou dysfunkciou. U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Zo štúdií s intravenóznym podávaním zidovudínu vyplýva priemerný terminálny plazmatický polčas 1,1 h a priemerný systémový klírens 1,6 l/h/kg. Renálny klírens zidovudínu sa odhaduje na 0,34 l/h/kg, čo svedčí o glomerulárnej filtrácii a aktívnej tubulárnej sekrécii obličkami. U pacientov v pokročilom štádiu zlyhania obličiek dochádza k zvýšeniu koncentrácií zidovudínu.

Priemerný polčas eliminácie abakaviru je asi 1,5 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní 300 mg abakaviru dvakrát denne nedochádza k významnejšej kumulácii abakaviru. Abakavir sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči 83 % podanej dávky, zvyšok sa vylučuje stolicou.

Zvláštne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre abakavir, lamivudín a zidovudín. Obmedzené údaje u pacientov s cirhózou pečene svedčia o tom, že v dôsledku zníženej glukuronidácie môže u pacientov s poruchou funkcie pečene dochádzať ku kumulácii zidovudínu. Údaje získané u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je signifikantne ovplyvnená dysfunkciou pečene.

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), ktorým bola podaná jednorazová 600 mg dávka; medián (rozmedzie) hodnoty AUC bol 24,1 (10,4 až 54,8) ug.h/ml. Výsledky ukazujú priemerný (90 % IS) 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobný [1,22; 2,04] predĺženie polčasu eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť definitívne odporúčanie na redukciiu dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru. Na základe údajov získaných o abakavire sa Trizivir neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Pozorovaný polčas lamivudínu je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg s prevahou vylučovania obličkami (> 70 %) pomocou organického kationového transportného systému. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že vylučovanie lamivudínu je ovplyvnené renálnou dysfunkciou.

Zo štúdií s intravenóznym podávaním zidovudínu vyplýva terminálny plazmatický polčas 1,1 h a priemerný systémový klírens 1,6 l/h/kg. Renálny klírens zidovudínu sa odhaduje na 0,34 l/h/kg, čo svedčí o glomerulárnej filtrácii a aktívnej tubulárnej sekrécii obličkami. U pacientov v pokročilom štádiu zlyhania obličiek dochádza k zvýšeniu koncentrácií zidovudínu.

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučuje približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z tohto dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávkovania.

Kvôli možnej potrebe úpravy dávky lamivudínu a zidovudínu sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) odporúča podávať prípravky abakaviru, lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Trizivir je kontraindikovaný u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

V súčasnosti nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pacientov starších ako 65 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje o podávaní kombinácie abakaviru, lamivudínu a zidovudínu u zvierat nie sú k dispozícii. Klinicky významnými toxikologickými účinkami týchto troch liečiv sú anémia, neutropénia a leukopénia.

Mutagenita a karcinogenita

V testoch na baktériách nebol abakavir, lamivudín ani zidovudín mutagénny, ale v súlade s ostatnými nukleozidovými analógmi, inhibujú bunkovú DNA replikáciu v *in vitro* testoch na živočíšnych bunkách, ako napr. pri lymfómových bunkách myši.

Genotoxicita lamivudínu nebola *in vivo* pozorovaná ani pri plazmatických koncentráciách 40 - 50-násobne prevyšujúcich klinické plazmatické hladiny. Pri opakovanom perorálnom podávaní zidovudínu bol pozorovaný vznik chromozomálnych zlomov detegovaný v mikronukleovom teste pri myšiach a potkanoch. Vyšší počet chromozomálnych zlomov bol pozorovaný aj v periférnych lymfocytoch pacientov s AIDS, ktorí užívali zidovudín.

Pilotná štúdia dokázala, že zidovudín sa inkorporuje do nukleárnej DNA leukocytov dospelých, vrátane gravidných žien, ktoré užívajú zidovudín ako liečbu HIV-1 infekcie, alebo na prevenciu prenosu vírusu z matky na dieťa. Zidovudín sa inkorporoval aj do DNA leukocytov z pupočníkovej krvi dojčiat od matiek liečených zidovudínom. Štúdia transplacentárnej genotoxicity vykonaná u opíc porovnávala samostatne podávaný zidovudín s kombináciou zidovudínu a lamivudínu pri expozíciách ekvivalentných tým, ktoré sa používajú u človeka. Štúdia potvrdila, že u plodov, ktoré boli *in utero* vystavené kombinácii bola vyššia miera inkorporácie nukleozidových analógov do DNA do viacerých orgánov plodu a poskytla dôkazy o väčšom skrátení telomérov ako u plodov, ktoré boli vystavené samostatnému zidovudínu. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Abakavir vo vysokých testovaných koncentráciách má slabý potenciál pre poškodenie chromozómov *in vivo* a *in vitro*, a preto sa musí u človeka zväžiť pomer medzi všetkými potenciálnymi rizikami a očakávanými prínosmi liečby.

Karcinogénny potenciál kombinácie abakaviru, lamivudínu a zidovudínu nebol testovaný. Perorálne podávaný lamivudín v dlhodobých štúdiách karcinogenity u potkanov a myši neukázal karcinogénny potenciál. V štúdiách na karcinogenitu, kde bol zidovudín podávaný myšiam a potkanom perorálne, sa pozorovali neskoro sa objavujúce vaginálne epitelové nádory. Následná štúdia na intravaginálnu karcinogenitu potvrdila hypotézu, že vaginálne nádory sú výsledkom dlhodobého lokálneho vplyvu vysokých koncentrácií nezmatabolizovaného zidovudínu v moči na vaginálny epitel hlodavcov. Ani u jedného pohlavia alebo druhu sa vo vzťahu k zidovudínu nevyskytli iné nádory.

Naviac sa vykonali dve štúdie transplacentárnej karcinogenity na myšiach. V jednej štúdii, uskutočnenej v US National Cancer Institute, bol zidovudín podávaný v maximálnych tolerovaných dávkach gravidným myšiam od 12. do 18. dňa gestácie. U potomkov jeden rok postnatálne bol zistený zvýšený počet incidencie nádorov pľúc, pečene a samičích reprodukčných orgánov vystavených najvyššej dávke (420 mg/kg telesnej hmotnosti).

V druhej štúdii myši dostávali zidovudín v dávkach cez 40 mg/kg počas 24 mesiacov so začiatkom expozície prenatalne na 10. deň gestácie. Nálezy vzťahujúce sa k liečbe boli obmedzené na neskoro sa objavujúce vaginálne epitelové nádory, ktoré boli s podobnou incidenciou a časom vzniku ako pri

štandardných perorálnych karcinogénnych štúdiách. Druhá štúdia teda nezistila žiadne dôkazy o tom, že zidovudín pôsobí ako transplacentárny karcinogén.

Usudzuje sa, že zvýšenie incidencie nádorov z prvej štúdie na transplacentárnu karcinogenitu predstavuje hypotetické riziko, ktoré sa musí porovnať oproti dokázanému prínosu liečby. Štúdie karcinogenity, v ktorých bol abakavir perorálne podávaný myšiam a potkanom, dokázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myši a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke 110 mg/kg u myši. Systémová expozícia na úrovni, pri ktorej nemal abakavir žiadny účinok, bola u myši a potkanov 3 a 7-násobne vyššia ako bola systémová expozícia počas terapie u človeka.

Zatiaľ čo klinický význam týchto poznatkov nie je známy, tieto údaje naznačujú, že potenciálny klinický prínos prevažuje nad rizikom karcinogenity u človeka.

Toxicita opakovanej dávky

V toxikologických štúdiách sa pri liečbe abakavirom zvyšovala hmotnosť pečene u potkanov a u opíc. Klinický význam týchto údajov nie je známy. Neexistujú žiadne dôkazy o hepatotoxicite abakaviru, ktorá by vyplývala z klinických štúdií. Navyše autoindukcia metabolizmu abakaviru alebo indukcia metabolizmu ostatných liečiv metabolizovaných pečeňou nebola u človeka pozorovaná.

Po dvojročnom podávaní abakaviru bola v srdci myši a potkanov pozorovaná mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7 až 24-násobnej očakávanej systémovej expozícii u človeka. Klinická relevancia tohto zistenia nebola stanovená.

Reprodukčná toxikológia

V štúdiách na zvieratách nebol lamivudín teratogénny, štúdie však poukázali na zvýšenie počtu včasnej embryonálnej smrti u králikov v relatívne nízkych systémových expozíciách, porovnateľných s tým, ktoré sa dosahujú u ľudí. Podobný účinok sa nepozoroval u potkanov, ani pri veľmi vysokých systémových expozíciách.

Zidovudín mal podobný účinok u oboch druhov, ale len vo veľmi vysokých systémových expozičných dávkach. Zidovudín podávaný potkanom počas organogenézy v dávkach toxických pre matku spôsoboval zvýšený výskyt malformácií plodu, pri nižších dávkach neboli malformácie pozorované.

U abakaviru bola pozorovaná embryonálna a fetálna toxicita u potkanov, nie však u králikov. Tieto zistenia zahŕňajú zníženú fetálnu telesnú hmotnosť, fetálny edém a nárast v zmenách/malformáciách skeletu, včasných intrauterinných úmrtí a mŕtvo narodených. Z titulu tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodiť záver o teratogénnom potenciále abakaviru.

Štúdia fertility u potkanov dokázala, že abakavir nemá žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu. Podobne ani lamivudín ani zidovudín nemali žiadny vplyv na fertilitu. U zidovudínu sa nedokázalo, že by u človeka ovplyvňoval počet, morfológiu alebo motilitu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza,

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A),
stearát horečnatý.

Film tablety

Zelená Opadry 03B11434 obsahujúca: hypromelózu, oxid titaničitý, polyetylénglykol, hliníkový lak indigokarmínu, žltý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Triziviru sa dodávajú v nepriehľadných bielych blistroch zložených z PCTFE/PVC-ALU alebo v blistroch zložených z PVC/PCTFE/PVC-ALU/papiera vybavených detskou bezpečnostnou fóliou obsahujúcich 60 tabliet, alebo v detských bezpečnostných fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahujúcich 60 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/00/156/002 – nepriehľadné biele blistre z PCTFE/PVC-ALU (60 tabliet)

EU/1/00/156/003 – Fľaša (60 tabliet)

EU/1/00/156/004 – blistre z PVC/PCTFE/PVC-ALU/papiera vybavené detskou bezpečnostnou fóliou (60 tabliet)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. decembra 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. novembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
SKLADAČKA S BLISTRAMI x 60 FILMOM OBALENÝCH TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmom obalené tablety
abakavir/lamivudín/zidovudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje:
abakavir 300 mg (vo forme sulfátu)
lamivudín 150 mg
zidovudín 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Oddel'te priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách z precitlivenosti, OKAMŽITE kontaktujte svojho lekára.

“Tu potiahnite” (pri priloženej pohotovostnej karte)

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-ALU
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-ALU/papier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trizivir

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER x 60 FILMOM OBALENÝCH TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tablety
abakavir/lamivudín/zidovudín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

SKLADAČKA S FEAŠOU x 60 FILMOM OBALENÝCH TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmom obalené tablety
abakavir/lamivudín/zidovudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje:
abakavir 300 mg (vo forme sulfátu)
lamivudín 150 mg
zidovudín 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Oddel'te priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách z precitlivenosti, OKAMŽITE kontaktujte svojho lekára.

“Tu potiahnite” (pri priloženej pohotovostnej karte)

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/156/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

trizivir

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLEAŠI x 60 FILMOM OBALENÝCH TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmom obalené tablety
abakavir/lamivudín/zidovudín

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje:
abakavir 300 mg (vo forme sulfátu)
lamivudín 150 mg
zidovudín 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/156/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

TEXT NA POHOTOVOSTNEJ KARTE TRIZIVIR TABLIET (blister a fľaša)

STRANA 1

DÔLEŽITÉ - POHOTOVOSTNÁ KARTA
TRIZIVIR (sulfát abakaviru / lamivudín / zidovudín) tablety
Noste túto kartu vždy pri sebe

Pretože Trizivir obsahuje abakavir, u pacientov užívajúcich Trizivir sa môže rozvinúť reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia), ktorá **môže ohrozovať život** v prípade, že sa v liečbe Trizivirom pokračuje. **OKAMŽITE KONTAKTUJTE SVOJHO LEKÁRA**, ktorý vám poradí, či máte Trizivir prestať užívať:

- 1) **ak ste dostali kožné vyrážky ALEBO**
- 2) **ak ste dostali jeden alebo viac príznakov z najmenej DVOCH nasledujúcich skupín**
 - horúčka
 - namáhavé dýchanie, bolesť hrdla alebo kašeľ
 - nevoľnosť alebo dávenie alebo hnačka alebo bolesť brucha
 - ťažká únava alebo bolesti alebo celkový pocit choroby

Ak ste prestali užívať Trizivir kvôli tejto reakcii, **UŽ NIKDY NESMIETE ZNOVU UŽIŤ** Trizivir alebo iný liek obsahujúci abakavir (**Kivexa, Ziagen alebo Triumeq**), pretože v **priebehu niekoľkých hodín** môže u vás dôjsť k zníženiu krvného tlaku ohrozujúcemu život alebo k úmrtiu.

(pozri druhú stranu karty)

STRANA 2

Ak si myslíte, že máte reakciu z precitlivenosti na Trizivir, okamžite kontaktujte svojho lekára. Sem napíšte kontaktné údaje svojho lekára:

Lekár: Telefón:.....

Ak váš lekár nie je dostupný, musíte súrne vyhľadať náhradnú lekársku pomoc (napr. pohotovosť najbližšej nemocnice).

Ak máte všeobecné otázky k informáciám o Trizivire, kontaktujte (tu bude uvedený názov miestnej spoločnosti a jej telefónne číslo).

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg filmom obalené tablety *abakavir/lamivudín/zidovudín*

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- **Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.**

DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivенosti

Trizivir obsahuje abakavir (ktorý je tiež účinnou látkou v liekoch ako sú **Kivexa, Triumeq a Ziagen**). U niektorých ľudí, ktorí užívajú abakavir, môže vzniknúť **reakcia z precitlivенosti** (závažná alergická reakcia), ktorá môže ohrozovať ich život, ak v užívaní liekov obsahujúcich abakavir pokračujú.

Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivенosti“, ktorá je uvedená v rámečku v časti 4.

Balenie Triziviru obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na precitlivенosť na abakavir. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trizivir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Trizivir
3. Ako užívať Trizivir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trizivir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trizivir a na čo sa používa

Trizivir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých.

Trizivir obsahuje tri účinné látky, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV: abakavir, lamivudín a zidovudín. Každý z nich patrí do skupiny antiretrovírusových liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Trizivir pomáha kontrolovať váš stav. Trizivir infekciu HIV nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Pomáha tým vášmu telu zvyšovať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Trizivirom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Trizivir

Neužívajte Trizivir:

- ak ste **alergický** na abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir - na **Kivexu, Triumeq** alebo **Ziagen**), lamivudín alebo zidovudín, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*)

Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4.

- ak máte **závažné problémy s obličkami**
- ak máte **veľmi nízky počet červených krviniek (anémiu)** alebo **veľmi nízky počet bielych krviniek (neutropéniu)**.

Ak sa domnievate, že sa vás ktorékoľvek z tohto týka, **poradte sa so svojim lekárom.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Triziviru

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Trizivir, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak máte **stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene**
- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajte Trizivir užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)

Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Trizivir. Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

Reakcie z precitlivenosti na abakavir

Reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia) môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B*5701. **Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Riziko kardiovaskulárnych udalostí

Nedá sa vylúčiť, že abakavir môže zvýšiť riziko vzniku kardiovaskulárnych udalostí.

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte kardiovaskulárne problémy, fajčíte alebo trpíte ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení, akými sú vysoký krvný tlak alebo cukrovka. Neprestávajte užívať váš liek, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Trizivir, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Triziviru.

Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky Triziviru“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Iné lieky a Trizivir

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Triziviru začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Spolu s Trizivirom sa nemajú užívať tieto lieky:

- stavudín alebo emtricitabín, na liečbu **infekcie HIV**
- ďalšie lieky obsahujúce lamivudín, na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie vírusom hepatitídy B**
- ribavirín alebo injekcie gancikloviru, na liečbu **vírusových infekcií**
- vysoké dávky **kotrimoxazolu**, antibiotikum

- **kladribín**, ktorý sa používa na liečbu **vlasatobunkovej leukémie**
Ak sa liečíte ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Niektoré lieky môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov alebo môžu vedľajšie účinky zhoršiť

Medzi ne patria:

- valproát sodný, na liečbu **epilepsie**
- interferón, na liečbu **vírusových infekcií**
- pyrimetamín, na liečbu **malárie** a iných parazitárnych infekcií
- dapson, na predchádzanie **zápalu pľúc** a na liečbu kožných infekcií
- flukonazol alebo flucytozín, na liečbu **plesňových infekcií**, ako je **kandidóza**
- pentamidín alebo atovakvón, na liečbu parazitárnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako **PCP**)
- amfotericín alebo kotrimoxazol, na liečbu **plesňových a bakteriálnych infekcií**
- probenecid, na liečbu **dny** a podobných ochorení, a podávaný spolu s niektorými antibiotikami na zvýšenie ich účinnosti
- **metadón**, používa sa ako **náhrada heroínu**
- vinkristín, vinblastín alebo doxorubicín, na liečbu **rakoviny**

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Niektoré lieky sa môžu s Trizivirom vzájomne ovplyvňovať

Medzi ne patria:

- **klaritromycín**, antibiotikum

Ak užívate klaritromycín, jeho dávku užite najmenej 2 hodiny pred alebo po užití Triziviru.

- **fenytoín**, na liečbu **epilepsie**

Ak užívate fenytoín, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár vás počas užívania Triziviru možno bude musieť kontrolovať.

- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce **sorbitol a iné cukrové alkoholy** (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne.

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

- **riociguát**, ktorý sa používa na liečbu **vysokého krvného tlaku v krvných cievach** (pľúcnych tepnách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc.

Možno budete potrebovať, aby vám váš lekár znížil dávku riociguátu, pretože abakavir môže zvýšiť hladinu riociguátu v krvi.

Metadón a Trizivir

Abakavir zvyšuje rýchlosť, ktorou sa metadón vylučuje z tela. Ak užívate metadón, budú vás vyšetřovať kvôli abstinenčným príznakom. Môžete potrebovať zmenu dávky metadónu.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, aké riziká a prínosy má pre vás a vaše dieťa užívanie Triziviru počas tehotenstva.

Trizivir a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Trizivir užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívajú NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Trizivire môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Trizivir u vás môže vyvolať závraty a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

Neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ sa necítite dobre.

Dôležité informácie o niektorých zložkách tabliet Triziviru.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Trizivir

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Bud'te v kontakte so svojim lekárom a neprestávajúť užívať Trizivir, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Aké množstvo užívať

Zvyčajná dávka Triziviru pre dospelých je jedna tableta dvakrát denne.

Užívajte tablety v pravidelných časoch, s uplynutím približne 12 hodín medzi užitím jednotlivých tabliet.

Prehltajte tablety vcelku a zapite malým množstvom vody. Trizivir sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Triziviru, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Triziviru, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

Ak zabudnete užiť Trizivir

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Je dôležité užívať Trizivir pravidelne, pretože ak ho budete užívať v nepravidelných časových intervaloch nemôže ďalej účinkovať proti HIV infekcii, a vznik reakcie z precitlivenosti môže byť u vás pravdepodobnejší.

Ak ste prestali užívať Trizivir

Ak ste prestali užívať Trizivir z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako Trizivir začnete znovu užívať. váš lekár skontroluje, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Trizivir ani žiadny iný liek obsahujúci abakavir (Kivexu, Triumeq alebo Ziagen).** Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Ak vám váš lekár povie, že Trizivir môžete začať znovu užívať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Liečba Trizivirom často spôsobuje úbytok tuku na nohách, rukách a na tvári (*lipoatrofia*). Preukázalo sa, že tento úbytok telesného tuku sa úplne nezvráti po ukončení liečby zidovudínom. Váš lekár vás musí kontrolovať kvôli prejavom lipoatrofie. Ak spozorujete akýkoľvek úbytok tuku na nohách, rukách alebo na tvári, povedzte to svojmu lekárovi. Keď sa tieto prejavy vyskytnú, užívanie Triziviru sa má ukončiť a vaša liečba infekcie HIV zmeniť.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia sa u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Triziviru alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotnej infekcie HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

Reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia), popísaná v tejto písomnej informácii v rámciku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“ môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B*5701. **Je veľmi dôležité, aby ste si informáciu o tejto závažnej reakcii prečítali a porozumeli jej.**

Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Triziviru sa počas liečby môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si na opačnej strane tejto písomnej informácie prečítali informáciu pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky Triziviru“.

Reakcie z precitlivenosti

Trizivir obsahuje **abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Kivexe**, **Triumeqe** a **Ziagene**). Abakavir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Tieto reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali u ľudí užívajúcich lieky, ktoré obsahujú abakavir.

U koho tieto reakcie vzniknú?

Reakcia z precitlivenosti na abakavir môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Trizivir, a môže byť život ohrozujúca ak budú pokračovať v užívaní Triziviru.

Vznik takejto reakcie je u vás pravdepodobnejší, ak máte gén označovaný ako **HLA-B*5701** (ale táto reakcia u vás môže vzniknúť aj vtedy, ak tento gén nemáte). Pred predpísaním Triziviru vám majú urobiť vyšetrenie na prítomnosť tohto génu. **Ak viete, že tento gén máte, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako užijete Trizivir.**

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickom skúšaní, ktorí nemali gén HLA-B*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti.

Aké sú príznaky?

Najčastejšie príznaky sú:

- **horúčka** (vysoká teplota) a **kožná vyrážka**

Ďalšie časté príznaky sú:

- **nauzea** (napínanie na vracanie), **vracanie**, **hnačka**, **bolesť brucha** (žalúdka), **silná únava**

Medzi ďalšie príznaky patria:

Bolesť kĺbov alebo svalov, **opuch krku**, **dýchavičnosť**, **bolesť hrdla**, **kašeľ**, **občasné bolesti hlavy**, **zápal oka** (konjunktivitída), **vredy v ústach**, **nízky krvný tlak**, **mravčenie alebo necitlivosť rúk alebo nôh**.

Kedy k týmto reakciám dochádza?

Reakcie z precitlivosti sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Trizivírom, ale pravdepodobnejšie k nim dôjde počas prvých 6 týždňov liečby.

Ihneď sa skontaktujte so svojím lekárom:

- 1 ak sa u vás objaví kožná vyrážka, **ALEBO**
- 2 ak sa u vás objavia príznaky minimálne z 2 nasledovných skupín:

- horúčka
- dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
- nauzea alebo vracanie, hnačka alebo bolesť brucha
- silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby.

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Trizivir prestali užívať.

Ak ste prestali užívať Trizivir

Ak ste prestali užívať Trizivir kvôli reakcii z precitlivosti, **už NIKDY nesmiete ZNOVU užiť Trizivir ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (Kivexu, Triumeq alebo Ziagen)**. Ak ho znovu užijete, v priebehu niekoľkých hodín vám krvný tlak môže nebezpečne klesnúť, čo môže spôsobiť smrť.

Ak ste prestali užívať Trizivir z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako Trizivir začnete znovu užívať. Váš lekár preverí, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Trizivir ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (Kivexu, Triumeq alebo Ziagen)**. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Reakcie z precitlivosti občas vznikli u osôb, ktoré znovu začali užívať lieky obsahujúce abakavir, ale ktoré mali pred pozastavením jeho užívania iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

U pacientov, ktorí v minulosti užívali lieky obsahujúce abakavir bez toho, že by mali akékoľvek príznaky precitlivosti, veľmi zriedkavo vznikla reakcia z precitlivosti, keď tieto lieky začali znovu užívať.

Ak vám váš lekár povie, že Trizivir môžete začať znovu užívať, možno vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

Ak ste precitlivý na Trizivir, vráťte všetky nepoužité tablety Triziviru vášmu lekárovi alebo lekárnikovi na bezpečné znehodnotenie. Poradte sa o tomto so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Balenie Triziviru obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na reakcie z precitlivosti. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- napínanie na vracanie (*nauzea*)

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- reakcia z precitlivosti
- vracanie
- hnačka

- bolesť žalúdka
- nechutenstvo
- závraty
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- celkový pocit choroby
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- bolesť svalov a ťažkosti so svalmi
- bolesť kĺbov
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- kožná vyrážka
- vypadávanie vlasov

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia* alebo *leukopénia*)
- zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov
- zvýšenie množstva *bilirubínu* (látky tvorenej v pečeni) v krvi, čo môže spôsobiť sfarbenie kože dožltá

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- dýchavičnosť
- plynatosť (*flatulencia*)
- svrbenie
- svalová slabosť

Menej častý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (*trombocytopenia*), alebo všetkých druhov krvných buniek (*pancytopenia*)

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- poruchy pečene, ako sú žltáčka, zväčšenie pečene alebo stukovatenie pečene, zápal pečene (*hepatitída*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi; *pozri ďalšiu časť „Ďalšie možné vedľajšie účinky Triziviru“*)
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- bolesť na hrudníku, ochorenie srdcového svalu (*kardiomyopatia*)
- záchvaty kŕčov (kŕče)
- pocit sklúčenosti alebo úzkosti, neschopnosť sústrediť sa, ospalosť
- zažívacie ťažkosti, porucha vnímania chuti
- zmena farby nechtov, kože alebo sliznice ústnej dutiny
- pocit ako pri chrípke - triaška a potenie
- pocit pichania a pálenia na koži (pocit mravčenia)
- pocit slabosti v končatinách
- rozpad svalového tkaniva
- necitlivosť
- častejšie močenie
- zväčšenie prsníkov u mužov

Zriedkavé vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach, sú:

- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného amyláza
- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*aplázia len buniek červenej krvnej zložky*)

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgiere a ktorá vyzerá ako terčíky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou plochou s tmavým kruhom po okraji) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozšírená vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúca sa koža, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď sa skontaktujte s lekárom.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené alebo biele krvinky (*aplastická anémia*)

Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo nepríjemný alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Ďalšie možné vedľajšie účinky Triziviru

Trizivir môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

Príznaky infekcie a zápalu

Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela

Ak budete mať počas užívania Triziviru akékoľvek príznaky infekcie:

Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Laktátová acidóza je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Trizivir, môže vzniknúť ochorenie nazývané laktátová acidóza spolu so zväčšením pečene.

Laktátová acidóza je spôsobená nahromadením kyseliny mliečnej v tele. Je zriedkavá; ak k nej dôjde, zvyčajne vznikne po niekoľkých mesiacoch liečby. Môže ohrozovať život a spôsobiť zlyhanie vnútorných orgánov.

Vznik laktátovej acidózy je pravdepodobnejší u ľudí, ktorí majú ochorenie pečene, alebo u ľudí

trpiacich obezitou (veľkou nadváhou), najmä u žien.

Medzi prejavy laktátovej acidózy patria:

- napínanie na vracanie (nauzea), vracanie
- bolesť žalúdka
- celkový pocit choroby
- nechutenstvo, úbytok telesnej hmotnosti
- hlboké, rýchle, sťažené dýchanie
- necitlivosť alebo slabosť v končatinách

Počas liečby vás bude váš lekár kontrolovať kvôli prejavom laktátovej acidózy. Ak máte ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré vám robia starosti:

Čo najskôr navštívte svojho lekára.

Môžete mať problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané osteonekróza. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

Povedzte to svojmu lekárovi.

Ďalšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach

Trizivir môže taktiež spôsobiť:

- zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi, čo v zriedkavých prípadoch môže viesť k laktátovej acidóze

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trizivir

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trizivir obsahuje

Liečivá v každej filmom obalenej tablete Triziviru sú 300 mg abakaviru (vo forme sulfátu), 150 mg lamivudínu a 300 mg zidovudínu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu a stearát horečnatý v jadre tablety. Obal tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý, polyetylénglykol, hliníkový lak indigokarmínu, žltý oxid železitý.

Ako vyzerá Trizivir a obsah balenia

Trizivir filmom obalené tablety majú na jednej strane označenie „GX LL1“. Majú modro-zelenú farbu a podlhovastý tvar a dodávajú sa v blistroch obsahujúcich 60 tabliet alebo vo fľašiach, ktoré obsahujú 60 tabliet a majú uzáver bezpečný pred deťmi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Österreich

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

España

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre abakavir/lamivudín/zidovudín sú vedecké závery PRAC nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o kardiovaskulárnych udalostiach v súvislosti s abakavirom, vrátane pravdepodobného mechanizmu účinku, PRAC považuje za potrebné upraviť upozornenia a opatrenia pri používaní liekov obsahujúcich abakavir, aby primerane odrážali súčasnú úroveň informácií o kardiovaskulárnych udalostiach a boli v súlade so súčasnými terapeutickými usmerneniami tak, že sa má doplniť do informácií o lieku aj odporúčanie nepoužívať lieky obsahujúce abakavir u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce abakavir/lamivudín/zidovudín sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Po preskúmaní odporúčaní PRAC Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s celkovými závermi a odôvodnením odporúčania PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre abakavir/lamivudín/zidovudín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) abakavir/lamivudín/zidovudín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).