

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg abakawiru w postaci siarczanu abakawiru, 150 mg lamiwudyny oraz 300 mg zydowudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Niebiesko-zielone tabletki powlekane w kształcie kapsułek z wytłoczonym napisem „GX LL1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trizivir jest zalecany w leczeniu dorosłych zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Ten preparat złożony zastępuje trzy składniki (abakawir, lamiwudynę i zydowudynę) podawane w postaci oddzielnych preparatów w podobnych dawkach. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od osobnego podawania abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w ciągu pierwszych 6-8 tygodni (patrz punkt 4.4). Wybierając preparat złożony, należy uwzględnić nie tylko kryterium przestrzegania przez pacjenta zalecanego reżimu leczenia, ale przede wszystkim przewidywaną skuteczność leczenia oraz ryzyko wynikające z zastosowania każdego z trzech analogów nukleozydów.

Korzystne działanie preparatu Trizivir wykazano głównie na podstawie wyników badań przeprowadzonych u pacjentów dotychczas nie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi lub u pacjentów z niezaawansowaną chorobą, leczonych niezbyt intensywnie preparatami przeciwretrowirusowymi. W przypadku pacjentów z dużym mianem wirusa (>100 000 kopii/ml) wybór terapii wymaga szczególnej rozważenia (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B*5701 u każdego pacjenta, niezależnie od pochodzenia rasowego. Zaleca się również badanie przesiewowe przed ponownym zastosowaniem abakawiru u pacjentów o nieznanym statusie HLA-B*5701, którzy uprzednio tolerowali abakawir (patrz „Postępowanie po przerwaniu leczenia preparatem Trizivir”). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B*5701, chyba że nie są dostępne inne możliwości terapeutyczne dla tych pacjentów, w oparciu o przebieg leczenia oraz ocenę oporności (patrz dział 4.4 i 4.8).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia preparatem Trizivir powinna być zlecana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Zalecana dawka preparatu Trizivir u dorosłych pacjentów (18 lat lub powyżej) to jedna tabletka dwa razy na dobę.

Trizivir może być przyjmowany na czczo lub w trakcie posiłków.

W przypadku, gdy zachodzi konieczność przerwania stosowania lub zmniejszenia dawki jednej z substancji czynnych preparatu Trizivir, dostępne są oddzielne preparaty abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny.

Zaburzona czynność nerek: Podczas gdy w przypadku stosowania abakawiru nie zachodzi konieczność zmiany dawki u pacjentów z niewydolnością nerek, stężenia lamiwudyny i zydowudyny są zwiększone u tych pacjentów, na skutek zmniejszenia się klirensu. W związku z koniecznością redukcji dawek tych leków, zaleca się stosowanie abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w postaci oddzielnych preparatów u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków. Preparatu Trizivir nie należy stosować u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Zaburzona czynność wątroby: Trizivir jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie są obecnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki preparatu Trizivir u pacjentów powyżej 65 lat. Ze względu na powszechne w tej grupie wiekowej upośledzenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych, zaleca się stosowanie preparatu ze szczególną ostrożnością.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Trizivir u dzieci. Brak dostępnych danych.

Modyfikacja dawki u pacjentów z objawami niepożądanymi dotyczącymi układu krwiotwórczego: W przypadku obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 9 g/dl lub 5,59 mmol/l lub w przypadku neutropenii poniżej $1,0 \times 10^9 /l$ może być konieczna modyfikacja dawki preparatu (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ze względu na to, że nie jest możliwa modyfikacja dawki podczas stosowania preparatu Trizivir, abakawir, lamiwudynę i zydowudynę należy zastosować w postaci oddzielnych preparatów. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

Sposób podawania

Trizivir może być przyjmowany w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. Patrz INFORMACJA O REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI W RAMCE, w punkt 4.4 i 4.8.

Pacjenci w końcowym stadium choroby nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby.

Ze względu na substancję czynną - zydowudynę, Trizivir jest przeciwwskazany u pacjentów z neutropenią ($<0,75 \times 10^9 /l$) lub z nieprawidłowym, obniżonym poziomem hemoglobiny ($<7,5$ g/dl lub 4,65 mmol/l) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym rozdziale uwzględnione zostały specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny. Nie ma dodatkowych środków ostrożności, ani ostrzeżeń specjalnych dotyczących preparatu złożonego Trizivir.

Reakcja nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8):

W badaniu klinicznym, u 3,4% pacjentów otrzymujących abakawir, u których allele HLA-B*5701 nie były obecne, pojawiła się reakcja nadwrażliwości.

W badaniach wykazano, że nosicielstwo allele HLA-B*5701 jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir. Opierając się na wynikach prospektywnego badania CNA106030 (PREDICT-1), zastosowanie badania obecności allele HLA-B*5701 przed rozpoczęciem leczenia i następnie unikanie stosowania abakawiru u pacjentów z tymi allelami, znacznie zmniejszyło częstość wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir. W populacjach podobnych do tych włączonych do badania PREDICT-1, szacuje się, że u 48% do 61% pacjentów z allelami HLA-B*5701 wystąpi reakcja nadwrażliwości w przebiegu leczenia abakawirem, w porównaniu z 0% do 4% pacjentów, którzy nie mają allele HLA-B*5701.

Te wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych badaniach retrospektywnych.

W konsekwencji, przed rozpoczęciem leczenia abakawirem, należy przeprowadzić badanie obecności allele HLA-B*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od jego pochodzenia rasowego. Zaleca się również badanie przesiewowe przed ponownym zastosowaniem abakawiru u pacjentów o nieznanym statusie HLA-B*5701, którzy uprzednio tolerowali abakawir (patrz „Postępowanie po przerwaniu leczenia preparatem Trizivir”). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami allele HLA-B*5701, chyba że inne możliwości terapeutyczne nie są dostępne, w oparciu o przebieg leczenia oraz ocenę oporności (Patrz dział 4.1)

U każdego pacjenta leczonego abakawirem kliniczne rozpoznanie podejrzewanej reakcji nadwrażliwości musi pozostawać podstawą podejmowania decyzji klinicznych. Warto zauważyć, że wśród pacjentów z klinicznie podejrzewaną reakcją nadwrażliwości, pewna część nie posiadała allele HLA-B*5701.

Dlatego, nawet przy braku obecności allele HLA-B*5701 ważnym jest trwałe odstawienie abakawiru i nienarażanie pacjenta na abakawir jeżeli reakcja nadwrażliwości nie może być wykluczona na podstawie danych klinicznych, z uwagi na reakcję potencjalnie ciężką czy nawet śmiertelną.

Testy skórne były używane jako narzędzie badawcze w badaniu PREDICT-1, ale nie mają zastosowania w klinicznym prowadzeniu pacjentów, dlatego też nie powinny być stosowane w warunkach klinicznych.

• Opis kliniczny

Reakcje nadwrażliwości charakteryzują się występowaniem objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. W przebiegu prawie wszystkich reakcji nadwrażliwości częścią zespołu chorobowego jest gorączka i (lub) wysypka.

Inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego takie jak duszność, ból gardła, kaszel i nieprawidłowy radiogram klatki piersiowej (głównie nacieczenia, które mogą być zlokalizowane), objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub bóle brzucha **i mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub zapalenie żołądka i jelit.** Inne często obserwowane objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji nadwrażliwości mogą obejmować letarg lub złe samopoczucie i objawy mięśniowo-szkieletowe (bóle mięśni, rzadko rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, bóle stawów).

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu preparatu Trizivir.

- **Postępowanie kliniczne**

Objawy reakcji nadwrażliwości zwykle występują w czasie pierwszych 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia abakawirem, chociaż reakcje te **mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia**. Pacjentów należy wnikliwie obserwować, szczególnie w okresie pierwszych 2 miesięcy leczenia abakawirem i konsultować co 2 tygodnie.

Niezależnie od statusu HLA-B*5701, pacjenci u których podczas leczenia zostanie rozpoznana reakcja nadwrażliwości **MUSZĄ natychmiast odstawić Trizivir**.

Nigdy NIE WOLNO ponownie podać preparatu Trizivir ani jakiegokolwiek preparatu zawierającego abakawir (np. Kivexa, Ziagen) pacjentowi, u którego przerwano leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości. Ponowne rozpoczęcie leczenia abakawirem po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy, niż początkowe objawy i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia i zgon.

Aby uniknąć opóźnień w rozpoznaniu i zminimalizować ryzyko wystąpienia zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości, należy odstawić preparat Trizivir, jeżeli nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, nawet jeżeli możliwe są inne rozpoznania (choroby układu oddechowego, objawy grypopodobne, zapalenie żołądka i jelit lub reakcje na inne preparaty).

Specjalnej uwagi wymagają pacjenci rozpoczynający leczenie jednocześnie preparatem Trizivir i innymi lekami znanymi z wywoływania skórnych reakcji toksycznych (takimi jak nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy - NNRTI). Wynika to z faktu, że może być trudno odróżnić wysypki wywoływane przez te leki od reakcji nadwrażliwości wywoływanych przez abakawir.

- **Postępowanie po zaprzestaniu leczenia preparatem Trizivir**

Niezależnie od statusu HLA-B*5701, jeżeli rozważa się ponowne leczenie preparatem Trizivir po zaprzestaniu jego stosowania z jakiegokolwiek powodu, należy ustalić powód przerwania leczenia, aby ocenić, czy pacjent miał jakiegokolwiek objawy reakcji nadwrażliwości przed odstawieniem leku. **Jeżeli nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia preparatem Trizivir ani innym preparatem zawierającym abakawir (np. Kivexa, Ziagen).**

Gwałtowne reakcje nadwrażliwości, w tym stany zagrożenia życia, wystąpiły u pacjentów, którym ponownie rozpoczęto podawanie abakawiru i u których przed przerwaniem leczenia abakawirem wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (wysypka skórna, gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, oddechowe lub ogólne objawy podmiotowe, takie jak letarg i złe samopoczucie. Najczęstszym wyodrębnionym objawem reakcji nadwrażliwości była wysypka skórna. Ponadto, w bardzo rzadkich przypadkach zanotowano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, którym ponownie zastosowano leczenie i którzy nie mieli objawów poprzedzających reakcję nadwrażliwości (tj. pacjenci wcześniej uznani za tolerujących abakawir). W obydwu przypadkach, jeżeli zostanie podjęta decyzja o ponownym zastosowaniu preparatu Trizivir, należy to zrobić w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Zaleca się również badanie przesiewowe przed ponownym zastosowaniem abakawiru u pacjentów o nieznanym statusie HLA-B*5701, którzy uprzednio tolerowali abakawir. Ponowne zastosowanie abakawiru u tych pacjentów, u których wykazano występowanie alleli HLA-B*5701, nie jest zalecane i należy je rozważać tylko w wyjątkowych okolicznościach, kiedy potencjalna korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem, a leczenie należy prowadzić pod ścisłym nadzorem lekarskim.

• **Podstawowa informacja dla pacjenta**

Lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że pacjent został w pełni zapoznany z następującymi informacjami dotyczącymi reakcji nadwrażliwości.

- Pacjentowi należy uświadomić, że mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na abakawir, których rezultatem może być stan zagrożenia życia lub zgon, oraz że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest zwiększone, jeśli u pacjenta występuje HLA-B*5701.
- Pacjenta należy również poinformować o tym, że nawet jeśli nie ma HLA-B*5701, może u niego wystąpić reakcja nadwrażliwości na abakawir. **PACJENT MUSI NATYCHMIAST SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM PROWADZACYM**, jeśli wystąpią u niego objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące świadczyć o reakcji nadwrażliwości na abakawir.
- Należy przypomnieć pacjentowi nadwrażliwemu na abakawir, że nie może nigdy ponownie przyjmować preparatu Trizivir ani żadnego innego preparatu zawierającego abakawir (np. Kivexa, Ziagen), niezależnie od statusu HLA-B*5701.
- Aby uniknąć ponownego przyjęcia preparatu Trizivir przez pacjenta, u którego wystąpiła reakcja nadwrażliwości, należy poprosić o zwrot do apteki pozostałych tabletek preparatu Trizivir, należy zapytać się lekarza lub farmaceuty.
- Pacjentowi, który zaprzestał z jakiegokolwiek powodu przyjmować preparat Trizivir, szczególnie z powodu możliwych objawów niepożądanych lub chorób, należy zalecić, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.
- Pacjenta należy pouczyć, jak ważne jest regularne przyjmowanie preparatu Trizivir.
- Każdemu pacjentowi należy przypomnieć, że powinien przeczytać Ulotkę dla pacjenta znajdującą się wewnątrz opakowania preparatu Trizivir. Należy przypomnieć pacjentowi o konieczności wyjęcia Karty Ostrzeżeń z opakowania i noszenia jej zawsze przy sobie.

Kwasica mleczanowa: kwasicę mleczanową, zwykle związaną z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, notowano w czasie stosowania analogów nukleozydów. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów), w tym łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) głęboki oddech] lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek.

Kwasica mleczanowa zwykle występuje po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów nadmiaru mleczanów i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii lub szybkiego wzrostu aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów jakimkolwiek pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innym znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem i rybawiryną mogą stanowić grupę specjalnego ryzyka.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

Zaburzenia mitochondrialne: w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne reakcje niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Te reakcje niepożądane są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych lokalnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Lipodystrofia: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych reakcji niepożądanych nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy także zwrócić uwagę na pomiar na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

Niepożądane reakcje hematologiczne: można oczekiwać, że u chorych leczonych zydowudyną wystąpi niedokrwistość, neutropenia oraz leukopenia (zwykle wtórna do neutropenii). Występują one częściej przy wyższych dawkach zydowudyny (1200-1500 mg/dobę) oraz u pacjentów z niską rezerwą szpikową przed leczeniem, szczególnie w zaawansowanym stadium zakażenia HIV. U pacjentów leczonych preparatem Trizivir należy starannie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.3). Hematologiczne objawy niepożądane nie występują zwykle przed upływem 4-6 tygodnia leczenia. U pacjentów z zaawansowanym objawowym zakażeniem HIV zaleca się zwykle wykonywanie badań krwi przynajmniej co 2 tygodnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, a później co najmniej raz w miesiącu.

U chorych we wczesnym stadium zakażenia HIV hematologiczne objawy niepożądane występują rzadko. Badania krwi można wykonywać rzadziej, np. co 1-3 miesiące, w zależności od ogólnego stanu pacjenta. Dodatkowo może być konieczna zmiana dawki zydowudyny, jeżeli podczas leczenia preparatem Trizivir u pacjentów wystąpi ciężka niedokrwistość lub supresja szpiku lub u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono zahamowanie czynności szpiku, np. stężenie hemoglobiny < 9 g/dl (5,59 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych < $1,0 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.2). Jeżeli odpowiednie dobranie dawki preparatu Trizivir nie będzie możliwe, wówczas należy zastosować zydowudynę i lamiwudynę jako oddzielne preparaty. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielną informacją o każdym z leków.

Zapalenie trzustki: notowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych lamiwudyną i zydowudyną. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie preparatu Trizivir należy natychmiast przerwać, jeśli objawy kliniczne lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Choroby wątroby: jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zeffix.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu Trizivir nie została określona u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Trizivir jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych preparatów.

Jeżeli leczenie preparatem Trizivir pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie objawów zapalenia wątroby (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeffix).

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: jednoczesne zastosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież: w związku z brakiem wystarczających danych, nie zaleca się stosowania preparatu Trizivir u dzieci i młodzieży. W tej grupie pacjentów reakcje nadwrażliwości są szczególnie trudne do zidentyfikowania.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości: mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne: pacjentów należy pouczyć o tym, że ani Trizivir, ani żaden inny lek przeciwretrowirusowy nie powoduje wyleczenia z zakażenia wirusem HIV oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia wirusem HIV. Dlatego też pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Zawał serca: w badaniach obserwacyjnych zauważono związek między zawałem serca, a stosowaniem abakawiru. Te badania dotyczyły głównie pacjentów wcześniej leczonych lekami

przeciwwirusowymi. W badaniach klinicznych zarejestrowano ograniczoną liczbę zawałów serca i na ich podstawie nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Zebrane dostępne dane z obserwacyjnych kohort i z randomizowanych badań wykazują pewną niespójność, w związku z czym nie można na ich podstawie potwierdzić ani wykluczyć przyczynowego związku między leczeniem abakawirem, a ryzykiem zawału serca. Dotychczas nie został określony mechanizm biologiczny, który mógłby wyjaśniać możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując Trizivir należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Różne: pacjentów należy poinformować, że prowadzone leczenie przeciwwirusowe, w tym także preparatem Trizivir, nie zapobiega przeniesieniu wirusa HIV podczas kontaktów seksualnych lub drogą zakażonej krwi. Właściwe środki ostrożności powinny być w tych przypadkach zachowane.

Nie ma dotychczas wystarczających danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania preparatu Trizivir z NNRTI lub PI (patrz punkt 5.1).

Należy unikać stosowania stawudyny z zydowudyną w tym samym czasie (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ponieważ Trizivir zawiera abakawir, lamiwudynę i zydowudynę, podczas jego stosowania mogą wystąpić wszelkiego rodzaju interakcje typowe dla tych preparatów.

Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe ze względu na ograniczony metabolizm i niewielkie wiązanie z białkami osocza oraz prawie całkowity klirens nerkowy. Zydowudyna jest głównie wydalana poprzez sprzęganie w wątrobie prowadzące do nieaktywnego metabolitu glukuronidowego. Leki, które są głównie eliminowane w wyniku metabolizmu wątrobowego, szczególnie poprzez glukuronidację, mogą mieć zdolność hamowania metabolizmu zydowudyny. Wyniki badań *in vitro* i znane główne szlaki metabolizmu abakawiru wskazują na niskie prawdopodobieństwo interakcji P450 z innymi lekami, w tym z abakawirem. Badania kliniczne dowodzą, że nie zachodzą istotne klinicznie interakcje pomiędzy abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną.

Poniższa lista interakcji nie może być uznana za wyczerpującą, ale uwzględnia ona grupy leków, w stosunku do których należy zachować szczególną ostrożność.

Interakcje dotyczące abakawiru

Wyniki badań *in vitro* i znane główne szlaki metabolizmu abakawiru wskazują na niskie prawdopodobieństwo interakcji P450 z innymi lekami, w tym z abakawirem. P450 nie odgrywa głównej roli w metabolizmie abakawiru i abakawir nie hamuje procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. *In vitro* wykazano, że abakawir w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje enzymów CYP 3A4, CYP 2C9 ani CYP 2D6. Dlatego też jest małe ryzyko interakcji z przeciwwirusowymi inhibitorami proteazy i innymi lekami metabolizowanymi z udziałem głównych enzymów P450.

Silne induktory enzymów takie, jak ryfampicyna, fenobarbital i fenytoina mogą poprzez swoje działanie na UDP-glukuronylotransferazy nieznacznie obniżać stężenia abakawiru w osoczu.

Metabolizm abakawiru ulega zmianie podczas podawania jednocześnie alkoholu - AUC abakawiru wzrasta w tych przypadkach o około 41%. Obserwacje te są uznane za klinicznie istotne. Abakawir nie wpływa na metabolizm alkoholu.

Retinoidy są eliminowane za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej. Interakcja z abakawirem jest możliwa, ale nie została zbadana.

W badaniu farmakokinetyki wykazano, że metadon stosowany jednocześnie z abakawirem podawanym w dawce 600 mg dwa razy na dobę, obniżał o 35% C_{max} i o 1 godzinę wydłużał t_{max} , ale AUC nie ulegało zmianie. Zmiana farmakokinetyki abakawiru, jak się uważa, nie ma znaczenia klinicznego. W tym badaniu abakawir podwyższał o 22% średni ogólnoustrojowy klirens metadonu. Dlatego też nie można wykluczyć pobudzania enzymów metabolizujących leki. Pacjentów leczonych metadonem i abakawirem należy obserwować, gdyż mogą u nich wystąpić objawy odstawienia, wskazujące na zanizone dawkowanie; czasami może być więc konieczna zmiana dawkowania metadonu.

Interakcje dotyczące lamiwudyny

Możliwość interakcji z innymi lekami stosowanymi jednocześnie z preparatem Trizivir należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki, szczególnie w mechanizmie transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Analogi nukleozydów (np. zydowudyna, didanozyna i zalcytabina) oraz inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalone jedynie częściowo za pośrednictwem tego mechanizmu i nie wykazano ich interakcji z lamiwudyną.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% wzrost ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników – trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak zmiany dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania ko-trimoksazolu należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania preparatu Trizivir z ko-trimoksazolem w wysokich dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* (PCP) i toksoplazmozy.

Jednoczesne podawanie lamiwudyny i dożylniej postaci gancykłowiru lub foscarnetu nie jest zalecane do czasu uzyskania dalszych informacji na ten temat.

Lamiwudyna może hamować wewnątrzkomórkową fosforylację zalcytabiny, jeżeli te dwa leki są stosowane jednocześnie. Dlatego też nie zaleca się stosowania preparatu Combivir jednocześnie z zalcytabiną.

Lamiwudyna nie jest metabolizowana z udziałem CYP 3A i w związku z tym mało prawdopodobne są interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten układ (np. inhibitorami proteazy).

Interakcje dotyczące zydowudyny

Nieliczne dane wskazują, że jednoczesne podawanie zydowudyny i ryfampicyny obniża AUC zydowudyny o $48\% \pm 34\%$. Jednakże kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane. Modyfikacje dawek zydowudyny w takiej sytuacji nie zostały poddane formalnej ocenie.

Nieliczne dane wskazują, że probenecyd wydłuża średni okres półtrwania i pole pod krzywą stężenia zydowudyny w surowicy przez zmniejszanie glukuronidacji. Nerkowe wydzielanie glukuronidów (i prawdopodobnie samej zydowudyny) ulega zmniejszeniu w obecności probenecydu. Należy dokładnie obserwować czy u pacjentów otrzymujących oba leki nie występują objawy toksycznego działania na układ krwiotwórczy.

Istnieją doniesienia o obniżeniu poziomu fenytoiny we krwi u niektórych pacjentów przyjmujących zydowudynę, u jednego pacjenta odnotowano natomiast podwyższenie poziomu fenytoiny. Te obserwacje wskazują na konieczność starannego monitorowania stężenia fenytoiny u pacjentów przyjmujących jednocześnie Trizivir i fenytoinę.

W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie zydowudyny i atowakwonu w postaci tabletek powodowało obniżenie klirensu zydowudyny po podaniu doustnym, co prowadziło do wzrostu o $35\% \pm 23\%$ AUC zydowudyny w osoczu. Mechanizm interakcji nie jest znany

i ponieważ większe stężenia atowakwonu mogą być osiągnięte przy zastosowaniu atowakwonu w postaci zawiesiny, jest możliwe, że większe zmiany wartości AUC zydowudyny mogłyby być wywołane podczas podawania atowakwonu w postaci zawiesiny. Ze względu na dostępność ograniczonej liczby danych, kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Wykazano, że kwas walproinowy, flukonazol lub metadon, gdy były jednocześnie podawane z zydowudyną, zwiększały AUC zydowudyny wraz z odpowiednim zmniejszeniem jej klirensu. Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych nie znane jest kliniczne znaczenie tego faktu. Jeżeli zydowudyna jest stosowana jednocześnie z kwasem walproinowym lub flukonazolem, albo metadonem, należy starannie obserwować czy u pacjentów nie wystąpią objawy toksyczności zydowudyny.

Zydowudyna podana razem ze stawudyną są antagonistami *in vitro*, dlatego też należy unikać jednoczesnego podawania stawudyny z preparatem Trizivir (patrz punkt 4.4).

Zaostrzenie niedokrwistości spowodowanej rybawiryną notowano wtedy, gdy zydowudyna była częścią schematu stosowanego do leczenia HIV, chociaż dokładny mechanizm nie został wyjaśniony. Jednoczesne stosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4) Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny w złożonych schematach ART, jeżeli takie już zostały rozpoczęte. Byłoby to szczególnie istotne u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niedokrwistość wywołana przez zydowudynę.

Równoczesne stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), szczególnie w leczeniu ostrych stanów chorobowych, może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania preparatu Trizivir i któregośkolwiek z tych leków należy szczególnie uważnie monitorować czynność nerek i parametry hematologiczne, a w razie konieczności zmniejszyć dawki jednego lub kilku leków.

Ograniczone dane z badań klinicznych nie wykazują istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych zydowudyny w przypadku jej jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem (informacja o interakcjach lamiwudyny i ko-trimoksazolu - patrz powyżej), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatu Trizivir i wysokich dawek ko-trimoksazolu w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* (PCP) oraz w leczeniu toksoplazmozy.

Klarytromycyna w postaci tabletek zmniejsza wchłanianie zydowudyny. Można tego uniknąć przez zachowanie przynajmniej dwugodzinnej przerwy między podaniem preparatu Trizivir i klarytromycyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Trizivir nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży. Nie ma informacji dotyczących stosowania preparatu Trizivir w okresie ciąży. Lamiwudyna i zydowudyna przenikają przez łożysko u ludzi, natomiast w badaniach na zwierzętach potwierdzono przenikanie abakawiru przez łożysko. Badania na zwierzętach potwierdziły toksyczny wpływ abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny na procesy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość hamowania replikacji DNA przez substancje czynne preparatu Trizivir, jego stosowanie, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, stwarza potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Zarówno lamiwudyna jak i zydowudyna są wydzielane z mlekiem u ludzi w stężeniach porównywalnych z ich stężeniem w surowicy. Istnieje prawdopodobieństwo, że abakawir również jest wydzielany z mlekiem u ludzi, nie zostało to jednak potwierdzone. W związku z tym zaleca się, by matki nie karmiły piersią swoich dzieci podczas przyjmowania preparatu Trizivir. Dodatkowo, matki zakażone wirusem HIV nie powinny w żadnych okolicznościach karmić piersią niemowląt ze względu na niebezpieczeństwo zakażenia dziecka wirusem HIV.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu Trizivir na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz możliwe działania niepożądane preparatu Trizivir.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Notowano reakcje niepożądane abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w przypadku stosowania oddzielnego lub w skojarzeniu, w terapii zakażenia wirusem HIV. Ponieważ Trizivir zawiera abakawir, lamiwudynę i zydowudynę, można się spodziewać wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z wszystkimi trzema substancjami.

Reakcja nadwrażliwości na abakawir (patrz również punkt 4.4).

W badaniu klinicznym, u 3,4% pacjentów otrzymujących abakawir, u których nie występowały allele HLA-B*5701, pojawiła się reakcja nadwrażliwości.

W kilku przypadkach reakcja nadwrażliwości była zagrażająca życiu i zakończyła się zgonem mimo środków ostrożności. Charakteryzuje się ona występowaniem objawów wskazujących na zajęcie wielu narządów lub układów organizmu.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zwykle plamkowo-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednakże reakcje mogą wystąpić mimo braku wysypki lub gorączki.

Obserwowane objawy podmiotowe i przedmiotowe reakcji nadwrażliwości na abakawir są zestawione w tabeli 1. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych, albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu.

Niektórych pacjentów z reakcją nadwrażliwości traktowano początkowo jako chorych mających zapalenie żołądka i jelit, chorobę układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub chorobę grypopodobną. To opóźnienie rozpoznania reakcji nadwrażliwości może powodować przedłużenie leczenia preparatem Trizivir lub ponowne rozpoczęcie leczenia, prowadząc do cięższych reakcji nadwrażliwości lub zgonu. Dlatego u pacjentów z objawami tych chorób należy dokładnie rozważyć rozpoznanie reakcji nadwrażliwości.

Objawy zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia abakawirem (średni okres do ich wystąpienia wynosi 11 dni), chociaż reakcje te mogą wystąpić w każdym okresie leczenia. Wnikliwa obserwacja medyczna jest niezbędna w okresie pierwszych 2 miesięcy, z konsultacjami co 2 tygodnie.

Prawdopodobne jest, że terapia przerywana może zwiększać ryzyko rozwoju uczulenia, a następnie wystąpienie klinicznie istotnych reakcji nadwrażliwości. Dlatego pacjentów należy pouczyć, jak ważne jest regularne przyjmowanie preparatu Trizivir.

Ponowne podanie preparatu Trizivir, lub jakiegokolwiek innego preparatu zawierającego abakawir po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót reakcji nadwrażliwości ma zwykle przebieg cięższy, niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażający życiu spadek ciśnienia tętniczego krwi i zgon. **Niezależnie od statusu HLA-B*5701, pacjenci, u których rozwinęła się reakcja nadwrażliwości muszą przerwać przyjmowanie preparatu Trizivir i nigdy nie mogą ponownie rozpocząć leczenia preparatem Trizivir, ani jakimkolwiek innym preparatem zawierającym abakawir (np. Kivexa, Ziagen).**

Aby uniknąć opóźnień w rozpoznaniu i zminimalizować ryzyko wystąpienia zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości, należy odstawić preparat Trizivir, jeżeli nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości, nawet jeżeli możliwe są inne rozpoznania (choroby układu oddechowego, objawy grypopodobne, zapalenie żołądka i jelit lub reakcje na inne leki).

Gwałtowne reakcje nadwrażliwości, w tym stany zagrożenia życia, występowały u pacjentów, którym ponownie rozpoczęto podawać abakawir, którzy mieli tylko jeden z głównych objawów reakcji nadwrażliwości przed przerwaniem leczenia abakawirem (wysypka skórna, gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, oddechowe lub ogólne objawy, takie jak letarg i złe samopoczucie). Najczęściej wyodrębnionym objawem reakcji nadwrażliwości była wysypka skórna. Ponadto, w bardzo rzadkich przypadkach zanotowano reakcje nadwrażliwości u pacjentów, którym ponownie zastosowano leczenie i którzy nie mieli objawów poprzedzających reakcję nadwrażliwości. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o ponownym rozpoczęciu podawania preparatu Trizivir, należy to zrobić w warunkach, w których pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Każdego pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir.

Tabela 1: Zebrane objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z nadwrażliwością na abakawir. (Objawy przedmiotowe i podmiotowe odnotowane u co najmniej 10% pacjentów z reakcją nadwrażliwości na abakawir zostały **wyróżnione pogrubioną czcionką**).

Układ	Reakcje niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Limfopenia, limfadenopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Anafilaksja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy , zaburzenia czucia, letarg
<i>Zaburzenia oka</i>	Zapalenie spojówek
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność , ból gardła, kaszel , zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność oddechowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności , wymioty , biegunka , ból brzucha , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Zaburzenia mięśniowo-</i>	Bóle mięśni , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów

Układ	Reakcje niepożądane
<i>szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niewydolność nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Gorączka, ogólne złe samopoczucie, obrzęki
<i>Badania diagnostyczne</i>	Podwyższone wartości testów czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększone stężenie kreatyniny

Tabelaryczna lista reakcji niepożądanych opisywanych dla poszczególnych substancji czynnych

Zgłoszone reakcje niepożądane dotyczące abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny zostały przedstawione w Tabeli 2. Zostały one wymienione poniżej według klasyfikacji układów, narządów których dotyczą i częstości występowania. Częstość jest określona następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Należy jednak zachować ostrożność w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów w celu wyeliminowania możliwości reakcji nadwrażliwości.

Tabela 2: Reakcje niepożądane opisywane dla poszczególnych substancji czynnych preparatu Trizivir.

Abakawir	Lamiwudyna	Zydowudyna
WAŻNE: informacje dotyczące nadwrażliwości na abakawir, patrz opis powyżej w ramce i Tabeli 1.		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	<i>Niezbyt często:</i> neutropenia, niedokrwistość (czasami ciężkie), trombocytopenia <i>Bardzo rzadko:</i> aplazja układu czerwono krwinkowego	<i>Często:</i> niedokrwistość, neutropenia i leukopenia <i>Niezbyt często:</i> pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego oraz trombocytopenia <i>Rzadko:</i> czysta aplazja układu czerwono krwinkowego <i>Bardzo rzadko:</i> niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego		
<i>Często:</i> reakcja nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
<i>Często:</i> jadłowstręt		<i>Rzadko:</i> kwasica metaboliczna pod nieobecność hipoksemii, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne		
		<i>Rzadko:</i> niepokój, depresja
Zaburzenia układu nerwowego		
<i>Często:</i> bóle głowy	<i>Często:</i> bóle głowy, bezsenność <i>Bardzo rzadko:</i> neuropatia obwodowa (parestezje)	<i>Bardzo często:</i> bóle głowy <i>Często:</i> zawroty głowy <i>Rzadko:</i> drgawki, zaburzenia postrzegania, bezsenność, parestezje, senność
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego		
		<i>Rzadko:</i> kardiomiopatia

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		
	<i>Często:</i> kaszel, objawy ze strony nosa	<i>Niezbyt często:</i> duszność <i>Rzadko:</i> kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit		
<i>Często:</i> nudności, wymioty, biegunka <i>Rzadko:</i> zapalenie trzustki	<i>Często:</i> nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka <i>Rzadko:</i> zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy	<i>Bardzo często:</i> nudności <i>Często:</i> wymioty, bóle brzucha i biegunka <i>Niezbyt często:</i> wzdęcia <i>Rzadko:</i> zapalenie trzustki, dyspepsja, przebarwienia błony śluzowej, zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	<i>Niezbyt często:</i> przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), <i>Rzadko:</i> zapalenie wątroby	<i>Często:</i> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny we krwi <i>Rzadko:</i> choroby wątroby, takie jak ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
<i>Często:</i> wysypka (bez objawów ogólnych) <i>Bardzo rzadko:</i> martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy	<i>Często:</i> wysypka, łysienie	<i>Niezbyt często:</i> wysypka i świąd <i>Rzadko:</i> pokrzywka, przebarwienia paznokci i skóry, potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	<i>Często:</i> bóle stawowe, choroby mięśni <i>Rzadko:</i> rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych	<i>Często:</i> bóle mięśni <i>Niezbyt często:</i> miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
		<i>Rzadko:</i> częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
		<i>Rzadko:</i> ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
<i>Często:</i> gorączka, letarg, zmęczenie	<i>Często:</i> gorączka, zmęczenie, złe samopoczucie	<i>Często:</i> złe samopoczucie <i>Niezbyt często:</i> gorączka, uogólnione bóle i osłabienie <i>Rzadko:</i> bóle w klatce piersiowej, zespół objawów grypopodobnych i dreszcze

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane związane z abakawirem

Wiele z wymienionych powyżej reakcji niepożądanych występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów nadwrażliwych na abakawir. Z tego powodu pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości. Jeżeli leczenie preparatem Trizivir zostało przerwane z powodu wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów i została podjęta decyzja o ponownym rozpoczęciu leczenia preparatem zawierającym abakawir, musi to odbywać się w warunkach, w których pomoc medyczna jest łatwo dostępna (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć możliwości reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Reakcje niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego związane z zydowudyną

Niedokrwistość, neutropenia i leukopenia występują częściej podczas stosowania leku w wyższych dawkach (1200-1500 mg/dobę) oraz u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (zwłaszcza jeśli już przed zastosowaniem terapii notowano zmniejszoną rezerwę szpikową) oraz zwłaszcza u pacjentów z mianem komórek CD₄ poniżej 100/mm³. W takim przypadku może okazać się niezbędna redukcja dawek leku lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4). Niedokrwistość może wymagać przetoczenia krwi.

Częstość występowania neutropenii była wyższa u tych pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia zydowudyną liczba neutrofili oraz stężenia hemoglobiny i witaminy B₁₂ w surowicy były niskie.

Kwasica mleczanowa

Przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone śmiercią, zwykle związane z ciężkim powiększeniem i tłuszczeniem wątroby, były stwierdzane podczas stosowania analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą podskórnej tkanki tłuszczowej w obwodowych częściach ciała i w twarzy, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i narządowej, przerostem piersi i gromadzeniem się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe związane jest z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne.

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń dotyczących przedawkowania preparatu Trizivir. Nie odnotowano żadnych specyficznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po przedawkowaniu zydowudyny lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymieniane jako reakcje niepożądane. Nie odnotowano przypadków zakończonych zgonami, u wszystkich pacjentów objawy były przemijające. W badaniach klinicznych podawano pacjentom abakawir w pojedynczych dawkach nie przekraczających 1200 mg, dobową dawkę leku nie przekraczała 1800 mg. Nie ma doniesień o wystąpieniu nieoczekiwanych działań niepożądanych. Skutki zastosowania wyższych dawek abakawiru nie są znane.

W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy nie wystąpią u pacjenta objawy zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności należy wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Ponieważ

lamiwudyna poddaje się dializie, zastosowanie hemodializy może okazać się skuteczne w przypadku jej przedawkowania, nie zostało to jednak zbadane. Wydaje się, że hemodializa i dializa otrzewnowa mają ograniczony wpływ na eliminację zydowudyny, ale wzmagają one eliminację jej glukuronidowego metabolitu. Nie wiadomo, czy abakawir może zostać usunięty z organizmu w wyniku dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: złożone produkty lecznicze przeciwwirusowe stosowane ogólnie w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR04.

Mechanizm działania: Abakawir, lamiwudyna i zydowudyna są nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy i silnymi selektywnymi inhibitorami replikacji wirusa HIV-1 i HIV-2. Wszystkie trzy substancje są kolejno metabolizowane przez wewnątrzkomórkowe kinazy do odpowiednich 5'-trójfosforanów (TP). Trójfosforan lamiwudyny i trójfosforan karbowiru (aktywna trójfosforanowa postać abakawiru) i trójfosforan zydowudyny stanowią substraty i są zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV. Niemniej jednak głównym mechanizmem ich działania przeciwwirusowego jest włączanie się w postaci monofosforanów do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zakończenia replikacji. Trójfosforany abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny wykazują znacząco mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

Wykazano silne działanie synergiczne lamiwudyny i zydowudyny w hamowaniu replikacji wirusa HIV w kulturach komórek. Abakawir wykazuje *in vitro* synergizm z newirapiną i zydowudyną. Wykazano jego działanie addycyjne w skojarzeniu z didanozyną, stawudyną i lamiwudyną.

Oporność *in vitro*: Oporność HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą M184I, lub częściej, M184V w łańcuchu aminokwasów w pobliżu aktywnego miejsca odwrotnej transkryptazy wirusowej.

Oporne na abakawir szczepy wirusa HIV-1 wyizolowano *in vitro* i są one związane ze specyficznymi genotypowymi zmianami w regionie kodonu (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F) odwrotnej transkryptazy (RT). Oporność na abakawir rozwija się stosunkowo powoli *in vitro* wymagając wielokrotnych mutacji dla klinicznie istotnego zwiększenia w EC₅₀ w porównaniu do dzikiego szczepu wirusa.

Oporność *in vivo* (pacjenci wcześniej nie leczeni): Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę. Większość pacjentów doświadczających niepowodzenia klinicznego w schemacie zawierającym abakawir w rejestracyjnych badaniach klinicznych z zastosowaniem preparatu Combivir (połączenie stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny) wykazała albo brak zmian związanych z NRTI w stosunku do wyjściowych (15%) lub tylko selekcję M184V albo M184I (78%). Całkowita częstość selekcji dla M184V albo M184I była wysoka (85%), a selekcji L74V, K65R i Y115F nie obserwowano (patrz Tabela). Pojawiały się również mutacje analogów tymidyny (TAM), które są selekcjonowane przez zydowudynę (8%).

Leczenie	Abakawir + Combivir
Liczba pacjentów	282
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43
Liczba genotypów "On-Therapy"	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
TAMs ¹	3 (8%)

¹ Liczba pacjentów z ≥1 mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcionowane kiedy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem. W jednej metaanalizie ośmiu badań klinicznych TAM nie były selekcionowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcionowane przez schematy zawierające abakawir i Combivir (3/40, 8%). Dodatkowo, selekcja L74V i K65R była zmniejszona podczas podawania z ZDV (K65R: bez ZDV: 13/127, 10%; z ZDV: 1/86, 1%; L74V: bez ZDV: 51/127, 40%; z ZDV: 2/86, 2%).

Oporność *in vivo* (pacjenci uprzednio leczeni): Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę i powodują wysoki poziom oporności na lamiwudynę. Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwwirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwwirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Podobnie, obecność TAM przynosi zwiększenie oporności na ZDV. Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, u 45 (27%) - M41L, u 30 (18%) - K70R, a u 25 (15%) - D67N. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste (≤3%). Modelowanie regresją logarytmiczną prognostycznej wartości genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4+, liczby i czasu trwania wcześniejszych kuracji przeciwwirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI była związana ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$) lub 4 albo więcej mutacji średnio w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdowana w powiązaniu z A62V, V75I, F77L i Y116F, powoduje wysoki poziom oporności na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4. (n = 166)		
	n	Średnia zmiana vRNA (log ₁₀ c/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml v. RNA
Brak	15	-0,96	40%
Tylko M184V	75	-0,74	64%
Dowolna pojedyncza mutacja NRTI	82	-0,72	65%
Dowolne dwie mutacje związane z NRTI	22	-0,82	32%
Dowolne trzy mutacje związane z NRTI	19	-0,30	5%
Cztery lub więcej mutacje związane z NRTI	28	-0,07	11%

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa: Aby wystąpiła oporność fenotypowa na abakawir konieczna jest mutacja M184V z przynajmniej jedną, inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir, lub M184V z mnogimi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, didanozyna, stawudyna i tenofowir zachowują swoje działanie przeciwretrowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir i tenofowir, didanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, didanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę.

Właściwe stosowanie abakawiru powinno uwzględniać aktualnie zalecane algorytmy oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir lamiwudynę lub zydowudynę i leki przeciwwirusowe innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Doświadczenia kliniczne

Dotychczas przeprowadzono jedno randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą i kontrolowane placebo, porównujące działania podawanych w skojarzeniu abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny z podawanymi w skojarzeniu indynawirem, lamiwudyną i zydowudyną u pacjentów uprzednio nie leczonych. Ze względu na dużą liczbę przypadków przedwczesnego przerwania terapii (42% pacjentów zakończyło terapię randomizowaną przed 48. tygodniem), nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, biorąc pod uwagę równoważne warunki prowadzenia terapii w 48. tygodniu. Pomimo, że w schematach leczenia zawierających abakawir lub indynawir odnotowano podobne działanie przeciwwirusowe, wyrażone jako odsetek pacjentów z niewykrywalnym mianem wirusa [≤ 400 kopii/ml; w grupie wszystkich pacjentów włączonych do leczenia (ITT) wynosił 47% do 49%; w grupie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT): 86% do 94% dla skojarzeń zawierających odpowiednio abakawir i indynawir, wyniki przemawiają na korzyść skojarzeń zawierających indynawir, zwłaszcza w podgrupie pacjentów z wysokim mianem wirusa (wartość początkowa $>100\ 000$ kopii/ml; ITT, 46% do 55%; AT, 84% do 93%, odpowiednio dla abakawiru i indynawiru).

W randomizowanym (1:1:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym, placebo badaniu ACT5095 przeprowadzonym z udziałem 1147 wcześniej nie leczonych, dorosłych pacjentów, porównywano 3 schematy leczenia: zydowudyna (ZDV), lamiwudyna (3TC), abakawir (ABC), efawirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC.

Po upływie połowy 32 tygodniowego badania wykazano, że terapia trójnukleotydomowa ZDV/3TC/ABC jest mniej skuteczna od pozostałych dwóch, niezależnie od początkowego poziomu wirerii ($<$ lub $>$ od $100\ 000$ kopii/ml) przy czym 26% przypadków z grupy ZDV/3TC/ABC, 16% z grupy ZDV/3TC/EFV i 13% z grupy stosującej schemat czterolekowy oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne (RNA HIV >200 kopii/ml).

W 48 tygodniu leczenia odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml wynosił w schematach ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV i ZDV/3TC/ABC/EFV odpowiednio 63%, 80% i 86%.

Komisja ds. monitorowania danych dotyczących bezpieczeństwa wstrzymała na tym etapie badania grupy ZDV/3TC/ABC z powodu wysokiego odsetka pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Pozostałe grupy kontynuowały badanie w formie zaślepionej.

Po upływie połowy 144-tygodniowego badania terapię u 25% pacjentów z grupy ZDV/3TC/ABC/EFV i 26% pacjentów z grupy ZDV/3TC/EFV oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne. Nie było znaczącej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego niepowodzenia wirusologicznego ($p=0.73$, log-rank test) pomiędzy tymi dwiema grupami. W badaniu tym dodanie ABC do ZDV/3TC/EFV nie zwiększało skuteczności w sposób znaczący.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
niepowodzenie wirusologiczne (HIV RNA >200 kopii/ml)	32 tygodnie			
	144 tygodnie			
powodzenie wirusologiczne (48 tyg. HIV RNA < 50 kopii/ml)				

W prowadzonym obecnie badaniu klinicznym, w grupie pacjentów dotychczas nie leczonych wykazano po 16 tygodniach terapii podobne działanie przeciwwirusowe stosowanych w skojarzeniu abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny oraz stosowanych w skojarzeniu nelfinawiru, lamiwudyny i zydowudyny.

U pacjentów dotychczas nie leczonych preparatami przeciwretrowirusowymi skojarzenie trzech leków - abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny powodowało bardziej trwale obniżanie miana wirusa po 48 tygodniach niż skojarzenie lamiwudyny z zydowudyną. W podobnej populacji pacjentów, u około 70% wykazano trwałość odpowiedzi przeciwwirusowej w okresie ponad 120 tygodni.

W trwającym obecnie niewielkim, otwartym badaniu pilotażowym prowadzonym wśród dotychczas nie leczonych preparatami przeciwretrowirusowymi pacjentów, u których stosowano w skojarzeniu abakawir, lamiwudynę, zydowudynę oraz efawirenz, liczba pacjentów z niewykrywalnym mianem wirusa (<400 kopii/ml) wynosiła około 90%, w tym u 80% pacjentów odnotowano <50 kopii/ml po 24 tygodniach terapii.

Wśród pacjentów z niskim początkowym mianem wirusa (<5000 kopii/ml) niezbyt intensywnie leczonych przeciwwirusowo, dodanie abakawiru do poprzednio stosowanego zestawu leków, zawierającego lamiwudynę i zydowudynę, spowodowało umiarkowany wpływ na miano wirusa w 48. tygodniu terapii.

Nie ma obecnie informacji dotyczących stosowania preparatu Trizivir u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych, u pacjentów, u których inne rodzaje terapii okazały się nieskuteczne oraz u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (<50 komórek CD₄ /mm³).

Stopień korzyści wynikających z zastosowania takiego skojarzenia leków nukleozydowych u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych uzależniony będzie od rodzaju i czasu trwania dotychczasowej terapii, która może prowadzić do wyselekcjonowania szczepów wirusa HIV-1, wykazujących krzyżową oporność na abakawir, lamiwudynę lub zydowudynę.

Dotychczas nie ma wystarczających informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Trizivir w skojarzeniu z NNRTI lub IP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abakawir, lamiwudyna i zydowudyna wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego popodaniu doustnym. Całkowita biodostępność abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w postaci doustnej u pacjentów dorosłych wynosi odpowiednio około 83%, 80-85% i 60-70%.

W badaniu farmakokinetyki przeprowadzonym wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, parametry farmakokinetyczne abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w stanie równowagi były podobne jak w przypadku zastosowania preparatu Trizivir lub podania w skojarzeniu lamiwudyny z zydowudyną w jednej tabletkie oraz abakawiru. Parametry te były też podobne do uzyskanych w badaniu biorównoważności preparatu Trizivir przeprowadzonym u zdrowych ochotników.

W badaniu biorównoważności porównano preparat Trizivir z pojedynczymi preparatami zawierającymi 300 mg abakawiru, 150 mg lamiwudyny i 300 mg zydowudyny przyjmowanymi jednocześnie. Badano także wpływ pokarmu na szybkość i stopień wchłaniania. Wykazano biorównoważność preparatu Trizivir w stosunku do pojedynczych preparatów zawierających 300 mg abakawiru, 150 mg lamiwudyny i 300 mg zydowudyny w zakresie parametrów $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} . Pokarm zmniejszał szybkość wchłaniania po podaniu preparatu Trizivir - niewielkie zmniejszenie C_{max} (średnio 18-32%) oraz wydłużenie t_{max} (o około 1 godzinę), ale stopień wchłaniania ($AUC_{0-\infty}$) nie ulegał zmianie. Te zmiany nie zostały uznane za istotne klinicznie i nie zachodzi potrzeba stosowania ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów podczas podawania preparatu Trizivir.

W dawkach terapeutycznych u pacjentów (jedna tabletka preparatu Trizivir dwa razy na dobę), średnie C_{max} w stanie stacjonarnym abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w osoczu wynosi odpowiednio 3,49 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (45%), 1,33 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (33%) i 1,56 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (83%). Odpowiednie wartości C_{min} dla abakawiru nie mogły być ustalone, a wynoszą 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70%) dla lamiwudyny i 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64%) dla zydowudyny. Średnie AUC dla abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny między kolejnymi dawkami podawanymi co 12 godzin wynoszą odpowiednio 6,39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%), 5,73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) i 1,50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (47%).

Niewielkie zwiększenie C_{max} zydowudyny (28%) obserwowano podczas jej podawania jednocześnie z lamiwudyną, niemniej jednak całkowita ekspozycja (AUC) nie ulegała istotnej zmianie. Zydowudyna nie wpływa na farmakokinetykę lamiwudyny. Obserwowano wpływ abakawiru na zydowudynę (obniżenie C_{max} o 20%) i na lamiwudynę (obniżenie C_{max} o 35%).

Dystrybucja

Badania po podaniu dożylnym wykazały, że średnia objętość dystrybucji abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny wynosi odpowiednio 0,8, 1,3 i 1,6 l/kg. Lamiwudyna w dawkach wyższych niż terapeutyczne charakteryzuje się farmakokinetyką liniową i w małym stopniu wiąże się z głównymi białkami osocza, albuminami (<36% albumin surowicy w warunkach *in vitro*). Wiązanie zydowudyny z białkami osocza wynosi 34% do 38%. Badania dotyczące wiązania z białkami osocza w warunkach *in vitro* wskazują, że abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się jedynie w niewielkim lub umiarkowanym stopniu z białkami ludzkiego osocza (~49%). Wskazuje to na niskie prawdopodobieństwo interakcji z innymi lekami w mechanizmie wypierania z połączeń z białkami osocza.

Interakcje dotyczące wypierania z miejsc wiązania nie zostały określone dla preparatu Trizivir.

Dane wskazują, że abakawir, lamiwudyna i zydowudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek PMR/surowica stężeń lamiwudyny i zydowudyny po upływie 2-4 godzin od ich doustnego podania, wynosił odpowiednio 0,12 i 0,5. Rzeczywista wielkość przenikania lamiwudyny do OUN i jej wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

Badania dotyczące abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w przedziale 30-44%. Podczas podawania 600 mg abakawiru dwa razy na dobę obserwowane wartości stężeń maksymalnych były 9-krotnie wyższe niż wartość IC_{50} abakawiru i wynosiły 0,08 µg/ml lub 0,26 µM.

Metabolizm

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Głównym metabolitem zydowudyny, występującym zarówno w osoczu jak i w moczu, jest 5'-glukuronid, który stanowi około 50-80% podanej dawki wydalanej z moczem. Jako metabolit zydowudyny podawanej dożylnie zidentyfikowano 3'-amino-3'-deoksytymidynę (AMT).

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalone w postaci nie zmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% dawki wydalanej z moczem.

Eliminacja

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym klirensiem nerkowym (>70%) zachodzącym z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Zmniejszenie dawek jest wymagane u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

W badaniach zydowudyny podawanej dożylnie stwierdzono, że średnie wartości okresu półtrwania w osoczu w fazie końcowej oraz średniego klirensu ogólnoustrojowego wynosiły odpowiednio 1,1 godziny i 1,6 l/h/kg. Klirens nerkowy zydowudyny określono na około 0,34 l/h/kg, co wskazuje na znaczny udział w wydalaniu przez nerki przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Stężenie zydowudyny w osoczu wzrasta u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Średni okres półtrwania abakawiru w osoczu wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci nie zmienionej wydalone z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby: Nie ma dostępnych informacji odnośnie stosowania preparatu Trizivir u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z nielicznych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z marskością wątroby wynika, że w przypadku niewydolności wątroby może dojść do kumulacji zydowudyny ze względu na zmniejszenie glukuronidacji. Dane uzyskane w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzenia czynności wątroby.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby (wskaźnik Child-Pough 5-6) otrzymującym pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru. Analiza wyników pokazała, że średnie zwiększenie AUC abakawiru było 1,89-krotne [1,32; 2,70], a okresu półtrwania w fazie eliminacji - 1,58-krotne [1,22;

2,04]. Nie ma zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów. Farmakokinetyka abakawiru nie była badana u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Stężenie abakawiru w osoczu, jak się oczekuje, może być zmienne i znacząco zwiększać się w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek: Stwierdzono, że okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Wartość średnia klirensu ogólnoustrojowego lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym udziałem klirensu nerkowego (>70%), zachodzącego w mechanizmie organicznego transportu kationowego. Badania przeprowadzone w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek pokazują, że zaburzenie to wpływa na proces eliminacji lamiwudyny.

Badania przeprowadzone z zydowudyną podawaną dożylnie wykazują, że średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 1,1 godziny, oraz że klirens ogólnoustrojowy wynosi 1,6 l/h/kg. Klirens nerkowy zydowudyny szacuje się na 0,34 l/h/kg, co wskazuje na eliminację leku poprzez przesączanie kłębuszkowe i aktywny transport kanalikowy w nerkach. Stężenia zydowudyny są podwyższone u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalane w postaci nie zmienionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, w związku z tym nie jest konieczna redukcja dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

W przypadku pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) może być konieczna modyfikacja dawek lamiwudyny i zydowudyny. Z tego względu w takim przypadku wskazane jest stosowanie abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny jako odrębnych preparatów. Trizivir jest przeciwwskazany u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów powyżej 65 roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie są dostępne wyniki badań dotyczące stosowania skojarzonej terapii abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną u zwierząt. Klinicznie istotnymi toksycznymi działaniami tych trzech produktów leczniczych są: niedokrwistość, neutropenia i leukopenia.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Ani abakawir, ani lamiwudyna czy zydowudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak wiele analogów nukleozydów wykazują one aktywność w testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Jest ona porównywalna z aktywnością innych analogów nukleozydów. W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała genotoksyczności w dawkach, po których jej stężenie w osoczu przekracza ponad 40-50-krotnie stężenia kliniczne. W testach mikrojądrowych, przeprowadzonych na myszach i szczurach po wielokrotnym podaniu doustnej dawki zydowudyny wykazuje działanie klastogenne. W limfocytach krwi obwodowej pacjentów chorych na AIDS leczonych zydowudyną, obserwowano także zwiększoną liczbę uszkodzeń chromosomów.

Badanie pilotażowe wykazało, że zydowudyna jest włączana do jądrowego DNA leukocytów u dorosłych, w tym u kobiet ciężarnych, przyjmujących zydowudynę w leczeniu zakażenia HIV lub w zapobieganiu przeniesienia wirusa z matki na dziecko. Zydowudyna była także włączana do DNA leukocytów krwi pępowinowej noworodków matek leczonych zydowudyną. Badanie przełożyskowej genotoksyczności przeprowadzone u małych porównywało samą zydowudynę ze skojarzeniem zydowudyny i lamiwudyny; ekspozycja była równoważna z uzyskiwaną u ludzi. W badaniu tym wykazano, że w płodach narażonych w macicy na skojarzone działanie tych leków

utrzymuje się znacznie wyższy poziom włączania analogów nukleozydów do DNA w wielu narządach płodu oraz że występuje w nich więcej skróceń telomerów, niż w płodach narażonych na działanie samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie jest znane.

Abakawir ma słabą zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno w testach *in vitro* jak i *in vivo* i dlatego potencjalne ryzyko u ludzi musi być rozważone w porównaniu do oczekiwanych korzyści z leczenia.

Nie było wykonywane badanie dotyczące działania rakotwórczego abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny podawanych w skojarzeniu. W badaniach długoterminowych dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. W badaniach rakotwórczości zydowudyny po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, stwierdzono późny rozwój nowotworów wywodzących się z nabłonka pochwy. Następne wykonane badanie rakotwórczości dotyczyło podania dopochwowego i potwierdziło hipotezę, że powstawanie nowotworów wywodzących się z nabłonka pochwy było wynikiem miejscowego narażenia nabłonka pochwy u gryzoni na wysokie stężenia niezmetabolizowanej zydowudyny w moczu. Nie stwierdzono innych rodzajów nowotworów związanych z podawaniem zydowudyny u żadnej z płci u żadnego z gatunków zwierząt.

Dodatkowo przeprowadzono dwa badania na myszach dotyczące rakotwórczości po podaniu przez łożysko. W pierwszym badaniu, przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Raka w USA, zydowudyna w najwyższych tolerowanych dawkach była podawana ciężarnym myszom pomiędzy 12. a 18. dniem ciąży. U rocznego potomstwa poddanego w okresie płodowym działaniu najwyższych dawek leku (420 mg/kg masy ciała), stwierdzono wzrost częstości występowania nowotworów płuc, wątroby oraz narządów rozrodczych u samic.

W drugim badaniu przeprowadzonym na myszach podawano zydowudynę w dawkach do 40 mg/kg mc. przez 24 miesiące, ekspozycję na lek rozpoczynając w okresie płodowym, od 10 dnia ciąży. Wyniki badania wskazują, że następował jedynie późny rozwój nowotworów wywodzących się z nabłonka pochwy, obserwowany z podobną częstością i w podobnym czasie jak w standardowych badaniach rakotwórczości leku po podaniu doustnym. Drugie badanie nie wykazało zatem, że zydowudyna działa rakotwórczo po podaniu przez łożysko.

Podsumowując, ze względu na wykazane w pierwszym badaniu zwiększenie częstości występowania nowotworów po podaniu przez łożysko, należy brać pod uwagę potencjalne ryzyko takiego działania w porównaniu do spodziewanych korzyści terapeutycznych. Badania rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach, którym podawano abakawir doustnie wykazały zwiększenie częstości występowania złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczolach napletka u samców i w gruczolach łechtaczki u samic obu gatunków i w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po najwyższych dawkach abakawiru 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań była od 3 do 7 razy większa, niż występująca u ludzi podczas leczenia. Chociaż potencjalne ryzyko wystąpienia działań rakotwórczych u ludzi nie jest znane, dane te sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają ryzyko działań rakotwórczych u ludzi.

Toksyczność powtarzanych dawek

W badaniach toksyczności abakawir powodował zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Nie ma danych z badań klinicznych, że abakawir jest hepatotoksyczny. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano lekkie zmiany degeneracyjne w mięśniu sercowym myszy i szczurów po podawaniu abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

Toksyczność dotycząca reprodukcji

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania martwych płodów w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie, w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet przy wysokim narażeniu ogólnoustrojowym.

Zydowudyna miała podobne działanie u obu gatunków zwierząt, ale tylko przy bardzo wysokim narażeniu ogólnoustrojowym. Dawki zydowudyny toksyczne dla matki, podawane szczurom w okresie organogenezy, powodowały zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych. Przy niższych dawkach leku nie obserwowano jednak zaburzeń w rozwoju płodów.

Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Obejmuje ona zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz wzrost częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu) i wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu oraz zwiększenie liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie teratogennego działania abakawiru ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że abakawir nie wykazuje takiego działania u samców i samic. Podobnie, ani lamiwudyna ani zydowudyna nie wykazują żadnego wpływu na płodność. Nie wykazano wpływu zydowudyny na liczbę, morfologię oraz ruchliwość plemników u mężczyzn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: Opadry Green 03B11434 zawierający: hypromelozę, tytanu dwutlenek, glikol polietylenowy, lak aluminiowy indygotkarminy, żelaza tlenek żółty.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Trizivir są dostępne w opakowaniach zawierających 60 tabletek w nieprzezroczystych blistrach PVC/PCTFE lub PVC/PCTFE/PVC lub w butelkach HDPE zawierających 60 tabletek, z zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/156/002 - blistry PVC/Aclar (60 tabletek)
EU/1/00/156/003 - butelka (60 tabletek)
EU/1/00/156/004 - blistry PVC/Aclar/PVC (60 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 28 grudnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Glaxo Operations UK Ltd, (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ,
Wielka Brytania.

Lub

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Okresowe raporty o bezpieczeństwie

Podmiot odpowiedzialny będzie składał coroczne raporty PSUR do czasu otrzymania innych zaleceń CHMP.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER × 60 TABLETEK POWLEKANYCH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletki powlekane
abakawir/lamiwudyna/zydowudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera:
abakawir 300 mg (w postaci siarczanu)
lamiwudyna 150 mg
zydowudyna 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Podanie doustne

Przed użyciem należy przeczytać załączoną ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA: W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

“Pociągnąć tutaj” (z dołączoną Kartą Ostrzeżeń)

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/156/002 PVC/Aclar
EU/1/00/156/004 PVC/Aclar/PVC

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

trizivir

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH BLISTER × 60 TABLETEK POWLEKANYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletki
abakawir/lamiwudyna/zydowudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO NA BUTELKĘ x 60 TABLETEK POWLEKANYCH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletki powlekane
abakawir/lamiwudyna/zydowudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera:
abakawir 300 mg (w postaci siarczanu)
lamiwudyna 150 mg
zydowudyna 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Podanie doustne

Przed użyciem należy przeczytać załączoną ulotkę informacyjną.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA: W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

“Pociągnąć tutaj” (z dołączoną Kartą Ostrzeżeń)

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/156/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

trizivir

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI × 60 TABLETEK POWLEKANYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletki powlekane
abakawir/lamiwudyna/zydowudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera:
abakawir 300 mg (w postaci siarczanu)
lamiwudyna 150 mg
zydowudyna 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Podanie doustne

Przed użyciem należy przeczytać załączoną ulotkę informacyjną.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/00/156/003

13. NUMER SERII

Lot

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

TRIZIVIR TABLETKI KARTA OSTRZEŻENÍ (blistry i butelka)

STRONA 1

WAŻNE - KARTA OSTRZEŻENÍ
TRIZIVIR (siarczan abakawiru/lamiwudyna/zydowudyna) Tabletki
Kartę należy mieć zawsze przy sobie.

Ponieważ Trizivir zawiera abakawir (Ziagen), u niektórych pacjentów przyjmujących Trizivir może rozwinąć się reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja uczuleniowa), **która może być zagrożeniem życia**, gdy przyjmowanie leku Trizivir będzie kontynuowane.

NALEŻY NATYCHMIAST SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, który doradzi, czy należy przestać przyjmować Trizivir w przypadku:

1) wystąpienia wysypki skórnej LUB

2) wystąpienia jednego lub więcej objawów z przynajmniej DWÓCH z następujących grup:

- gorączka,
- skrócenie oddechu, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty lub biegunka lub bóle brzucha,
- silne zmęczenie lub obolałość lub ogólnie złe samopoczucie.

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Trizivir z powodu tej reakcji **NIGDY NIE WOLNO PRZYJĄĆ** ponownie leku Trizivir, ani żadnego innego preparatu zawierającego abakawir (np. **Kivexa, Ziagen**), gdyż **w ciągu kilku godzin** może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia krwi lub zgon.

(patrz druga strona karty)

STRONA 2

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości na Trizivir. Wpisać poniżej dane lekarza prowadzącego:

Lekarz:

Nr telefonu:

Jeżeli lekarz prowadzący nie jest dostępny, należy natychmiast szukać innej pomocy medycznej (oddział pomocy doraźnej najbliższego szpitala).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leku Trizivir, należy skontaktować się z:.....tel..... (nazwa i nr telefonu miejscowego przedstawiciela)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg tabletki powlekane abakawir / lamiwudyna / zydowudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy natychmiast powiadomić lekarza lub farmaceutę.**

WAŻNE - reakcje nadwrażliwości

Trizivir zawiera abakawir (który jest również substancją czynną takich leków jak **Kivexa** i **Ziagen**). U niektórych pacjentów przyjmujących abakawir może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie abakawiru będzie kontynuowane.

Konieczne jest uważne przeczytanie całości informacji zatytułowanych ‘Reakcje nadwrażliwości’ zamieszczonych w ramce, w punkcie 4.

W opakowaniu leku Trizivir znajduje się również **Karta Ostrzeżeń**, aby przypomnieć pacjentowi i personelowi medycznemu o nadwrażliwości na abakawir. **Kartę należy wyjąć z opakowania i nosić przy sobie przez cały czas.**

Spis treści ulotki

1. **Co to jest Trizivir i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trizivir**
3. **Jak stosować Trizivir**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Trizivir**
6. **Inne informacje**

1. CO TO JEST TRIZIVIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Trizivir jest stosowany w leczeniu zakażeń wirusem ludzkiego upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych.

Trizivir zawiera trzy substancje czynne stosowane w leczeniu zakażeń HIV: abakawir, lamiwudynę i zydowudynę. Wszystkie te substancje należą do grupy leków przeciwretrowirusowych nazwanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Trizivir pomaga kontrolować przebieg choroby. Trizivir nie powoduje wyleczenia z zakażenia wirusem HIV; lek ten zmniejsza liczbę wirusów HIV oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Pomaga to w zwiększeniu liczby komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając zwalczanie zakażeń przez organizm.

Reakcja na leczenie preparatem Trizivir jest różna u poszczególnych pacjentów. Skuteczność terapii będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRIZIVIR

Kiedy nie stosować leku Trizivir

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na abakawir (lub jakikolwiek inny lek zawierający abakawir - **Kivexa** lub **Ziagen**), lamiwudynę lub zydowudynę, lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trizivir (*wymienionych w punkcie 6*).

Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

- jeśli pacjent ma **chorą wątrobę**
- jeśli pacjent ma **ciężką chorobę nerek**
- jeśli u pacjenta występuje **bardzo mała liczba czerwonych krwinek** (*niedokrwistość*) lub **bardzo mała liczba białych krwinek** (*neutropenia*).

Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, **należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Trizivir

Reakcje nadwrażliwości

Reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja alergiczna) rozwinęła się u około 3 do 4 na każdych 100 pacjentów bez genu zwanego HLA-B*5701, otrzymujących abakawir w badaniu klinicznym.

Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Niektórzy pacjenci stosujący Trizivir są bardziej narażeni na ciężkie działania niepożądane. Należy być świadomym tego dodatkowego ryzyka:

- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby)
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet)
- jeśli pacjent **choruje na cukrzycę** i stosuje insulinę.

Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Ryzyko zawału serca

Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększyć ryzyko zawału serca.

Jeśli pacjent ma problemy z sercem, pali tytoń lub występują u niego inne schorzenia zwiększające ryzyko choroby serca, takich jak wysokie ciśnienie krwi i cukrzyca, **należy poinformować lekarza prowadzącego.** Nie należy przerywać zażywania leku Trizivir, chyba że zaleci to lekarz prowadzący.

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących Trizivir mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być poważne. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Trizivir.

Należy przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane leku Trizivir’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Ochrona innych ludzi

Zakażenie HIV może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł do wstrzykiwań). Stosowanie leku Telzir nie zapobiega przeniesieniu wirusa HIV na inne osoby podczas kontaktów seksualnych i przez zakażoną krew. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem HIV:

- **należy używać prezerwatywy** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **należy unikać kontaktu z krwią innych ludzi** – np. nie używać wspólnych igieł.

Stosowanie innych leków

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach obecnie przyjmowanych lub przyjmowanych ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Trizivir, należy pamiętać, aby poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Nie przyjmować następujących leków z lekiem Trizivir:

- stawudyna lub zalcytabina, stosowane w leczeniu **zakażeń HIV**
- rybawiryna lub z iniekcje z gancykłowiru lub foskarnetu, stosowane w leczeniu **zakażeń wirusowych**
- duże dawki **ko-trymoksazolu** stosowanego jako antybiotyk.

Jeśli pacjent jest leczony wyżej wymienionymi lekami **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.**

Niektóre leki mogą zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych lub nasilić już występujące.

Są to:

- walproinian sodu, stosowany w leczeniu **padaczki**
- interferon, stosowany w leczeniu **zakażeń wirusowych**
- pirymetamina, stosowana w leczeniu **malariai** i innych zarażeń pasożytniczych
- dapson, stosowany w zapobieganiu **zapaleniu płuc** i w leczeniu zakażeń skóry
- flukonazol lub flucytozyna, stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**, takich jak **drożdżyc**
- pentamidyna lub atowakwon, stosowane w leczeniu zarażeń pasożytniczych, takich jak **pneumocystodoza**
- amfoterycyna lub ko-trymoksazol, stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych i grzybiczych**
- probenecyd, stosowany w leczeniu **dny** oraz podobnych schorzeń i stosowany jednocześnie z niektórymi antybiotykami, w celu zwiększenia ich efektywności

- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**

- winkrystyna, winblastyna lub doksorubicyna, stosowane w leczeniu **nowotworów**

Jeśli pacjent przyjmuje którymkolwiek z wyżej wymienionych leków, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.**

Niektóre leki oddziałują z lekiem Trizivir.

Należą do nich:

- **klarytromycyna**, antybiotyk

Jeśli pacjent stosuje klarytromycynę, powinien przyjmować jej dawkę co najmniej 2 godziny przed zażyciem lub po zażyciu leku Trizivir.

- **fenytoina**, stosowana w leczeniu **padaczki**

Jeśli pacjent przyjmuje fenytoinę, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.**

Lekarz prowadzący może zalecić obserwację pacjenta podczas stosowania leku Trizivir.

Metadon i Trizivir

Abakawir zwiększa szybkość usuwania metadonu z organizmu. Pacjenci przyjmujący metadon będą kontrolowani w celu wykrycia objawów odstawienia. Może być konieczna zmiana dawki metadonu.

Ciąża

Trizivir nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży. Trizivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci. Jeśli pacjentka zaszła w ciążę w czasie stosowania leku Trizivir, lekarz może zalecić dodatkowe badania płodu, (w tym badania krwi) w celu upewnienia się, że jego rozwój jest prawidłowy.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń związanych z przyjmowaniem leku Trizivir podczas ciąży.

U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży leki z grupy NRTI (leki takie jak Trizivir) możliwość zakażenia wirusem HIV jest zmniejszona. Korzyść ta przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić dzieci piersią, ponieważ może dojść do przeniesienia zakażenia HIV na dziecko przez mleko matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią

Powinna natychmiast poradzić się lekarza prowadzącego.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Trizivir może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane zaburzające zdolność koncentracji.

Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn, chyba że pacjent czuje się dobrze.

3. JAK STOSOWAĆ TRIZIVIR

Trizivir należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Trizivir bez porozumienia z lekarzem.

Jakie dawki należy stosować

Najczęściej stosowana dawka leku Trizivir u dorosłych, to jedna tabletką dwa razy na dobę.

Tabletki należy przyjmować regularnie, z przerwą około 12 godzin między przyjęciem każdej tabletki.

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Trizivir można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trizivir

Jeżeli pacjent przypadkowo przyjął większą niż zalecana dawkę leku, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego lub farmaceutę albo skontaktować się z najbliższym dyżurnym oddziałem szpitalnym w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Trizivir

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Dalej kontynuować leczenie jak przedtem. Nie przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Ważne jest regularne przyjmowanie leku Trizivir, ponieważ nieregularne przyjmowanie może zahamować działanie leku na zakażenie HIV, i zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Przerwanie stosowania leku Trizivir

Jeśli pacjent zaprzestanie przyjmować lek Trizivir z jakiegokolwiek przyczyny - szczególnie jeżeli sądzi, że wystąpiły u niego objawy niepożądane, lub jeśli wystąpiła inna choroba:

Należy skontaktować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku Trizivir. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Trizivir ani innego preparatu zawierającego abakawir (np. Kivexa lub Ziagen).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Trizivir, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podobnie jak każdy lek, Trizivir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez Trizivir, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja uczuleniowa) rozwinęła się u około 3 do 4 na każdych 100 pacjentów bez genu zwanego HLA-B*5701, otrzymujących abakawir w badaniu klinicznym. Zostało to opisane na drugiej stronie ulotki w punkcie 'Reakcje nadwrażliwości'. **Bardzo ważne jest, aby przeczytać i zrozumieć treść informacji na temat tej ciężkiej reakcji.**

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Trizivir podczas leczenia mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację zamieszczoną na drugiej stronie ulotki w punkcie 'Inne możliwe działania niepożądane leku Trizivir'.

Reakcje nadwrażliwości

Trizivir zawiera abakawir (który jest również substancją czynną leku Kivexa i Ziagen).

U kogo mogą wystąpić te reakcje?

U każdego pacjenta przyjmującego Trizivir może wystąpić reakcja nadwrażliwości na abakawir, która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leku Trizivir będzie kontynuowane.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takich reakcji jest większe u ludzi mających gen zwany **HLA-B*5701** (jednakże nawet jeśli u pacjenta ten gen nie występuje, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości). Przed przepisaniem leku Trizivir pacjent powinien być zbadany czy ma ten gen. **Jeżeli pacjent wie, że ma ten gen, powinien poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Trizivir.**

Jakie są objawy?

Najczęściej obserwowane objawy tej reakcji, to:

- **gorączka** (wysoka temperatura) i **wysypka skórna**.

Innymi często obserwowanymi objawami są:

- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha (żołądka) i silne zmęczenie.

Inne objawy mogą obejmować:

- bóle stawów i mięśni, obrzęk szyi, skrócenie oddechu, ból gardła, kaszel i ból głowy
- sporadycznie może wystąpić stan zapalny oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej lub niskie ciśnienie krwi.

Jeśli pacjent kontynuuje stosowanie leku Trizivir, w trakcie dalszego leczenia objawy nasilą się i mogą być groźne dla życia.

Kiedy mogą wystąpić te reakcje?

Objawy reakcji alergicznej mogą pojawić się w dowolnym momencie stosowania leku Trizivir, ale najczęściej występują one w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

Sporadycznie występowały reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu, kiedy abakawir rozpoczęto ponownie stosować u pacjentów, u których przed zaprzestaniem leczenia wystąpił tylko jeden z objawów reakcji nadwrażliwości podanych na Karcie Ostrzeżeń.

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów rozpoczynających ponowne

przyjmowanie abakawiru, u których nie występowały objawy reakcji nadwrażliwości przed zaprzestaniem jego przyjmowania.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli:

1 wystąpi wysypka skórna LUB

2 wystąpią objawy z przynajmniej 2 z następujących grup:

- gorączka,
- skrócenie oddechu, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty, biegunka lub bóle brzucha,
- silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólnie złe samopoczucie.

Lekarz prowadzący może zalecić przerwanie stosowania leku Trizivir.

Podczas stosowania leku Trizivir należy mieć zawsze przy sobie Kartę Ostrzeżeń.

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Trizivir

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Trizivir z powodu reakcji nadwrażliwości już **NIGDY NIE MOŻE PONOWNIE przyjąć leku Trizivir ani innego preparatu zawierającego abakawir (Kivexa lub Ziagen)**, gdyż w ciągu kilku godzin ciśnienia krwi może zmniejszyć się niebezpiecznie, co może doprowadzić do zgonu.

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Trizivir z jakiegokolwiek przyczyny, szczególnie z powodu przypuszczalnego wystąpienia objawów niepożądanych lub innej choroby:

Należy porozmawiać z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Trizivir ani innego preparatu zawierającego abakawir (Kivexa lub Ziagen).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Trizivir, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

Jeśli pacjent jest uczulony na Trizivir, należy zwrócić cały nieużyty zapas leku Trizivir, w celu właściwego zniszczenia go. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Bardzo częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów:

- ból głowy
- nudności.

Częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić u nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów:

- reakcje nadwrażliwości
- wymioty
- biegunka
- ból brzucha
- utrata apetytu
- zawroty głowy
- zmęczenie, osłabienie
- gorączka (wysoka temperatura)
- ogólne złe samopoczucie
- trudności w zasypianiu (bezsenność)
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu
- bóle stawów

- kaszel
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar
- wysypka skórna
- wypadanie włosów

Częste objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia* lub *leukopenia*)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zwiększenie we krwi stężenia *bilirubiny* (substancja wytwarzana w wątrobie), mogące spowodować żółte zabarwienie skóry

Niezbyt częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

- uczucie duszności
- wiatry (wzdęcie)
- świąd
- osłabienie mięśni

Niezbyt częste objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*trombocytopenia*), lub zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (*pancytopenia*).

Rzadkie objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- zaburzenia dotyczące wątroby, jak żółtaczka, powiększenie wątroby lub stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
- kwasica mleczanowa (patrz następny punkt, '*Inne możliwe działania niepożądane leku Trizivir*')
- zapalenie trzustki
- ból w klatce piersiowej; choroba mięśnia sercowego (*kardiomiopatia*)
- drgawki (napady padaczkowe)
- uczucie depresji, niepokój, trudności z koncentracją, uczucie senności
- niestrawność, zaburzenia smaku
- zmiana zabarwienia paznokci i skóry lub wewnątrz jamy ustnej
- objawy grypopodobne - dreszcze i wzmożona potliwość
- uczucie cierpienia skóry, mrowienie
- uczucie osłabienia kończyn
- rozpad tkanki mięśniowej
- drętwienia
- częste oddawanie moczu
- powiększenie piersi u mężczyzn.

Rzadkie objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą
- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*czysta aplazja czerwonych krwinek*).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- wysypka skórna, mogąca przyjmować postać pęcherzyków, wyglądających jak małe tarczki, ciemniejsze w środku z otaczającym przejaśnieniem i ciemnym pierścieniem na krawędzi (*rumień wielopostaciowy*)
- rozległa wysypka z pęcherzykami i złuszczeniem naskórka, zwłaszcza wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać ze złuszczeniem naskórka na powierzchni większej niż 30% powierzchni ciała (*martwica toksyczno-rozplywna naskórka*).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Bardzo rzadkie objawy niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych lub białych (*niedokrwistość aplastyczna*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane leku Trizivir

Stosowanie leku Trizivir, może wywoływać podczas leczenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony system odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia poważnych zakażeń (zakażenie oportunistyczne).

U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie z wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas przyjmowania leku Telzir:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić zmiany w sylwetce

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciw HIV mogą wystąpić zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej:

- zanik tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy;
- nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy pępka (brzuch) lub w piersiach, lub w narządach wewnętrznych;
- nagromadzenie tkanki tłuszczowej może wystąpić na karku (tak zwany bawoli kark).

Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane. Jeśli wystąpią takie zaburzenia:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Kwasica mleczanowa - rzadkie, ale ciężkie działanie niepożądane

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Trizivir lub inne podobne leki (NRTI) rozwija się stan zwany kwasicą mleczanową wraz z powiększeniem wątroby.

Kwasica mleczanowa spowodowana jest nagromadzeniem kwasu mlekowego w organizmie.

Występuje rzadko; jeżeli wystąpi, to zazwyczaj rozwija się po kilku miesiącach leczenia. Może stanowić zagrożenie życia, spowodowane uszkodzeniem narządów wewnętrznych.

Kwasica mleczanowa występuje częściej u osób z chorobą wątroby lub otyłych (z dużą nadwagą), zwłaszcza u kobiet.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- **głębokie, szybkie oddechy, utrudnienia w oddychaniu**
- **senność**
- **drętwienie lub osłabienie kończyn**
- **nudności, wymioty**
- **ból brzucha.**

Podczas leczenia lekarz prowadzący będzie obserwował pacjenta w celu wykrycia objawów, które mogą świadczyć o rozwoju kwasicy mleczanowej. Jeśli u pacjenta pojawi się którykolwiek z wymienionych powyżej lub innych niepokojących objawów:

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane martwicą kości. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę obejmują:

- **sztywność stawów**
- **bóle** (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach)
- **trudności w poruszaniu się.**

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Inne objawy mogące ujawnić się w wynikach badań

Stosowanie leku Trizivir może również powodować:

- **zwiększenie stężenia kwasu mlekowego** we krwi, co rzadko może prowadzić do kwasicy mleczanowej
- **zwiększenie stężenia cukru i tłuszczów** (trójglicerydów i cholesterolu) we krwi
- **oporność na insulinę** (jeśli pacjent choruje na cukrzycę może być konieczna zmiana dawki insuliny, aby utrzymać właściwy poziom cukru we krwi).

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRIZIVIR

Lek Trizivir należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Trizivir po terminie ważności podanym na opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Trizivir

Substancjami czynnymi w każdej tabletkce powlekanej Trizivir są: 300 mg abakawiru (w postaci siarczanu), 150 mg lamiwudyny i 300 mg zydowudyny.

Pozostałe składniki rdzenia tabletki, to celuloza mikrokryształiczna, karboksymetyloskrobia sodowa oraz magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera hypromelozę, tytanu dwutlenek, glikol polietylenowy, lak aluminiowy indygokarminy, żelaza tlenek żółty.

Jak wygląda lek Trizivir i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Trizivir z wytłoczonym napisem „GX LL1” po jednej stronie są niebiesko-zielone w kształcie kapsulek i są dostępne w blisterach zawierających 60 tabletek lub w butelkach zawierających 60 tabletek, z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Podmiot odpowiedzialny

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

Wytwórca: Glaxo Operations UK Ltd (działający jako Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Wielka Brytania.

Lub

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
FI.PT@gsk.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>