ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 300 mg/150 mg/300 mg zawiera 2,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

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) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ten produkt złożony zastępuje trzy składniki (abakawir, lamiwudynę i zydowudynę) podawane w postaci oddzielnych produktów 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 produkt 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 produktu Trizivir wykazano głównie na podstawie wyników badań przeprowadzonych u pacjentów dotychczas nie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi lub u pacjentów z niezaawansowaną chorobą, leczonych niezbyt intensywnie produktami przeciwretrowirusowymi. W przypadku pacjentów z dużym mianem wirusa (>100 000 kopii/ml) wybór terapii wymaga szczególnej rozwagi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, supresja wirusologiczna przy zastosowaniu schematu złożonego z trzech leków nukleozydowych może być mniejsza od uzyskanego przy zastosowaniu innych terapii wielolekowych, szczególnie tych zawierających wzmocnione inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. W związku z tym zastosowanie produktu Trizivir należy brać pod uwagę jedynie w szczególnych okolicznościach (np. współistniejące zakażenie prątkami gruźlicy).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B*5701.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Terapia produktem Trizivir powinna być zlecana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów

zakażonych wirusem HIV.

Zalecana dawka produktu 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 produktu Trizivir, dostępne są oddzielne produkty abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności 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 (patrz punkt 4.4). W związku z koniecznością redukcji dawek tych leków, zaleca się stosowanie abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w postaci oddzielnych produktów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min). Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków. Produktu Trizivir nie należy stosować u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich produktu Trizivir, chyba że oceni się, że jest to konieczne. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) konieczne jest ścisłe obserwowanie stanu pacjenta obejmujące, o ile to możliwe, monitorowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Trizivir u dzieci i młodzieży. 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 x 10^9/l może być konieczna modyfikacja dawki produktu (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ze względu na to, że nie jest możliwa modyfikacja dawki podczas stosowania produktu Trizivir, abakawir, lamiwudynę i zydowudynę należy zastosować w postaci oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

Pacjenci w końcowym stadium choroby nerek.

Ze względu na substancję czynną - zydowudynę, Trizivir jest przeciwwskazany u pacjentów z neutropenią (<0,75 x 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 produktu złożonego Trizivir.

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity reactions*, HSR) (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i (lub) wysypki oraz innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. Obserwowano reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego postępowania.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B*5701. Jednakże, reakcje nadwrażliwości na abakawir były zgłaszane z mniejszą częstością u pacjentów, którzy nie są nosicielami tych alleli.

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Status nosicielstwa HLA-B*5701 musi zawsze być udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia.

- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Trizivir u pacjentów, u których występuje HLA-B*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. Kivexa, Ziagen, Triumeq).

- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Trizivir,** nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerwania leczenia produktem Trizivir po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia zagrażającej życiu reakcji.

- Po przerwaniu leczenia produktem Trizivir z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Trizivir ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (np. Kivexa, Ziagen, Triumeq).

- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.

- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęli pozostałe tabletki produktu Trizivir.

Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **chociaż reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na

abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Te objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przerwali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Kwasica mleczanowa

Podczas stosowania zydowudyny zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów we krwi), obejmują lekkie objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utratę 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.

Jeśli wystąpią objawy nadmiaru mleczanów we krwi i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii, lub szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz, leczenie zydowudyną należy przerwać.

Należy zachować ostrożność podczas podawania zydowudyny każdemu pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (obejmującymi przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Szczególnie narażeni mogą być pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa i rybawiryną.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki

na dziecko.

Lipoatrofia

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, która ma związek z toksycznością mitochondrialną. Częstość występowania i stopień ciężkości lipoatrofii są związane ze skumulowaną ekspozycją. Utrata tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków, może nie być odwracalna po zmianie na leczenie nie zawierające zydowudyny. Pacjentów należy regularnie badać w celu wykrycia objawów lipoatrofii w trakcie leczenia zydowudyną i produktami zawierającymi zydowudynę (Combivir i Trizivir). W razie podejrzenia rozwoju lipoatrofii, należy zastosować leczenie alternatywne.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

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 produktem 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 produktem 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 produktu Trizivir nie będzie możliwe, wówczas należy zastosować zydowudynę, abakawir i lamiwudynę jako oddzielne produkty. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie 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 produktu 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 HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu zakażenia HBV są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zeffix.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Trizivir nie została określona u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Nie zaleca się stosowania produktu Trizivir u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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 produktów.

Jeżeli leczenie produktem 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 jednoczesnym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub 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 produktu 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 (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące 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 jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu 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.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym, przepisując produkt Trizivir, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).
Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, przyjmujących produkt Trizivir, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirensem kreatyniny ≥50 ml/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie produktu Trizivir i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirensem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew (neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Trizivir, u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30-49 ml/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Trizivir. Należy przerwać stosowanie produktu Trizivir i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie ma dotychczas wystarczających danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania produktu Trizivir z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) lub inhibitorami proteazy (ang. *protease inhibitors*, PI) (patrz punkt 5.1).

Produktu leczniczego Trizivir nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę.

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

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Trizivir zawiera abakawir, lamiwudynę i zydowudynę, dlatego podczas jego stosowania mogą wystąpić wszelkiego rodzaju interakcje typowe dla każdej z tych substancji. Badania kliniczne wykazały, że nie ma istotnych klinicznie interakcji pomiędzy abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy glukuronylotransferazy UDP (UGT - UDP-glucuronyltransferase) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne podawanie induktorów lub inhibitorów enzymów UGT lub ze związkami eliminowanymi przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać narażenie na abakawir. Zydowudyna jest przede wszystkim metabolizowana przez enzymy UGT; jednoczesne podanie induktorów lub inhibitorów enzymów UGT może zmienić narażenie na zydowudynę. Lamiwudyna jest usuwana z organizmu przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny do moczu w nerkach odbywa się pod wpływem nośników kationów organicznych (OCTs - organic cation transporters); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

Abakawir, lamiwudyna i zydowudyna nie są znacząco metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P_{450} (takich jak CYP 3A4, CYP 2C9 i CYP 2D6), ani nie mogą pobudzać tego układu enzymów. Lamiwudyna i zydowudyna nie hamują enzymów cytochromu P_{450}. Abakawir wykazuje ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. Badania *in vitro* wykazały, że abakawir nie hamuje enzymów CYP 2C9 ani CYP 2D6 oraz że może hamować cytochrom P_{450} 1A1 (CYP 1A1). Dlatego też możliwość interakcji z przeciwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem enzymów P_{450} jest nieznaczna.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych. Poniższa lista interakcji nie może być uznana za wyczerpującą, ale jest reprezentatywna dla badanych grup leków.

Leki według grupy terapeutycznej	**Interakcje Zmiana średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego**
PRZECIWRETROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Dydanozyna/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu.
Dydanozyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Dydanozyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Stawudyna/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.
Stawudyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Stawudyna/Zydowudyna	Antagonizm *in vitro* pomiędzy stawudyną i zydowudyną dotyczący aktywności przeciw HIV może powodować zmniejszenie skuteczności obu leków.	
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Atowakwon/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane.
Atowakwon/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Atowakwon/Zydowudyna (750 dwa razy na dobę z posiłkiem/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑33% Atowakwon AUC ↔	
Klarytromycyna/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Oddzielne podanie produktu

Klarytromycyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Combivir i klarytromycyny w odstępie przynajmniej 2 godzin.
Klarytromycyna/Zydowudyna (500 mg dwa razy na dobę/100 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfometoksazol (Ko-trimoksazol)/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Nie ma potrzeby dostosowania dawki produktu Trizivir, chyba że pacjent ma niewydolność nerek (patrz punkt 4.2). W razie zalecenia jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem pacjenci powinni być klinicznie obserwowani. Duże dawki trimetoprimu/sulfametoksazolu do leczenia zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i toksoplazmozy nie były badane i należy unikać ich stosowania.
Trimetoprim/sulfometoksazol (Ko-trimoksazol)/Lamiwudyna (160 mg/800 mg raz na dobę przez 5 dni/300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfometoksazol: AUC ↔ (zahamowanie aktywności nośnika kationów organicznych)	
Trimetoprim/sulfometoksazol (Ko-trimoksazol)/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Flukonazol/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Flukonazol/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Flukonazol/Zydowudyna (400 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑74% (inhibicja UGT)	
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
Ryfampicyna/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków. Możliwe nieznaczne zwiększenie stężenia abakawiru w osoczu, na drodze indukcji UGT.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.

Ryfampicyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Ryfampicyna/Zydowudyna (600 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↓48% (indukcja UGT)	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu na drodze indukcji UGT.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Fenobarbital/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Fenobarbital/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	

	Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia zydowudyny w osoczu na drodze indukcji UGT.	
Fenytoina/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu na drodze indukcji UGT.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania. Należy obserwować stężenie fenytoiny.
Fenytoina/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Fenytoina/Zydowudyna	Fenytoina AUC ↑↓	
Kwas walproinowy/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Kwas walproinowy/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Kwas walproinowy/Zydowudyna (250 mg lub 500 mg trzy razy na dobę/100 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑80% (inhibicja UGT)	
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONISTA HISTAMINOWEGO RECEPTORA H2)		
Ranitydyna/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Nie ma potrzeby dostosowania dawki.
Ranitydyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
Ranitydyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Cymetydyna/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Nie ma potrzeby dostosowania dawki.
Cymetydyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	

Cymetydyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
LEKI CYTOTOKSYCZNE		
Kladrybina/lamiwudyna	Nie badano interakcji. *In vitro* lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną.	Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
Metadon/Abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni/600 mg w dawce pojedynczej, następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)	Abakawir: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadon: CL/F ↑22%	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów, konieczność dostosowania dawki metadonu mało prawdopodobna; niekiedy może być potrzebne ponowne dostosowanie dawki metadonu
Metadon/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Metadon/Zydowudyna (30 do 90 mg raz na dobę/200 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↑43% Metadon AUC ↔	
RETINOIDY		
Składniki retinoidów (np. izotretynoina)/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków. Możliwe interakcje spowodowane wspólną drogą eliminacji przez dehydrogenazę alkoholową.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących dostosowania dawki.
Składniki retinoidów (np. izotretynoina)/Lamiwudyna Brak badań dotyczących interakcji.	Nie ma badań interakcji leków.	
Składniki retinoidów (np. izotretynoina) / Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	

LEKI ZWIĘKSZAJĄCE WYDALANIE KWASU MOCZOWEGO		
Probenecyd/Abakawir	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Probenecyd/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Probenecyd/Zydowudyna (500 mg cztery razy na dobę/2 mg/kg mc. trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑106% (inhibicja UGT)	
INNE		
Etanol/Abakawir (0,7 g/kg w dawce pojedynczej/600 mg w dawce pojedynczej)	Abakawir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (inhibicja dehydrogenazy alkoholowej)	Nie ma potrzeby dostosowania dawki.
Etanol/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Etanol/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Roztwór sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / Lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg Lamiwudyna: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Trizivir z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.
Riocyguat i abakawir	Riocyguat ↑ W warunkach *in vitro* abakawir hamuje enzym CYP 1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV, przyjmującym w skojarzeniu abakawir, dolutegrawir i lamiwudynę (w dawce 600 mg/50 mg/300 mg raz na dobę), powodowało około 3-krotne zwiększenie $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu,	Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się informacją o tym leku.

	zgłaszanych u osób zdrowych.	

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓=zmniejszenie; ↔= brak znaczącej zmiany; AUC=pole pod krzywą stężenia do czasu; Cmax=stężenie maksymalne; CL/F=klirens po podaniu doustnym

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 złożonym schemacie leczenia przeciwretrowirusowego, jeżeli taki już został rozpoczęty. Byłoby to szczególnie istotne u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niedokrwistość wywołana przez zydowudynę.

Równoczesne leczenie, szczególnie leczenie ostrych stanów chorobowych, z zastosowaniem produktów leczniczych o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), może również zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zydowudyny (patrz punkt 4.8). W przypadku konieczności jednoczesnego podawania produktu Trizivir i któregokolwiek 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 (patrz powyższa informacja o interakcjach, odnosząca się do lamiwudyny i ko-trimoksazolu), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży. Aktualnie wykazano znaczne zmniejszenie częstości przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód po zastosowaniu zydowudyny u kobiet ciężarnych oraz później u noworodka.
Nie ma informacji dotyczących stosowania produktu Trizivir w okresie ciąży.
Pewna ilość danych dotyczących skojarzonego stosowania u kobiet w ciąży poszczególnych substancji czynnych abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny, wskazuje na brak toksyczności wywołującej wady rozwojowe (ponad 300 wyników dotyczących narażenia w pierwszym trymestrze). Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży przyjmujących lamiwudynę lub zydowudynę wskazuje na brak toksyczności wywołującej wady rozwojowe (ponad 3000 wyników dotyczących narażenia na każdą z substancji, z czego 2000 wyników obejmowało jednoczesne narażenie na lamiwudynę i zydowudynę).
Pewna ilość danych (ponad 600 wyników z pierwszego trymestru) wskazuje na brak toksyczności abakawiru wywołującej wady rozwojowe. Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę wspomnianą powyżej dość dużą ilość dostępnych danych.

Substancje czynne produktu Trizivir mogą hamować replikację DNA komórkowego. Zydowudyna była karcynogenem przezłożyskowym w jednym badaniu na zwierzętach, a na modelach zwierzęcych wykazano rakotwórczość abakawiru (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

U pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę, takim jak produkt Trizivir, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

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 (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir również przenika do mleka u ludzi.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg zydowudyny kobiecie zakażonej HIV, średnie stężenie zydowudyny było podobne w mleku matki i w osoczu.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że ani abakawir, ani lamiwudyna, ani zydowudyna nie mają wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wykazano, że zydowudyna nie wpływa na liczbę, morfologię lub ruchliwość plemników u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Trizivir na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz możliwe działania niepożądane produktu Trizivir.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zgłaszano 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.

Tabelaryczna lista reakcji niepożądanych opisywanych dla poszczególnych substancji czynnych

Zgłoszone reakcje niepożądane dotyczące abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny zostały przedstawione w Tabeli 1. 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 któregokolwiek z wymienionych objawów w celu wyeliminowania możliwości reakcji nadwrażliwości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane opisywane dla poszczególnych substancji czynnych produktu Trizivir.

Abakawir	Lamiwudyna	Zydowudyna
WAŻNE: informacje dotyczące nadwrażliwości na abakawir, patrz poniżej w punkcie Opis wybranych działań niepożądanych **Reakcje nadwrażliwości na abakawir**		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Niezbyt czesto: neutropenia, niedokrwistość (czasami ciężkie), trombocytopenia *Bardzo rzadko:* aplazja układu czerwonokrwinkowego	*Często:* niedokrwistość, neutropenia i leukopenia *Niezbyt często:* pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego oraz trombocytopenia *Rzadko:* czysta aplazja układu czerwonokrwinkowego *Bardzo rzadko:* niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często: reakcja nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Często: jadłowstręt *Bardzo rzadko:* kwasica mleczanowa	*Bardzo rzadko:* kwasica mleczanowa	*Rzadko:* kwasica metaboliczna pod nieobecność hipoksemii, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne		
		Rzadko: niepokój, depresja
Zaburzenia układu nerwowego		
Często: bóle głowy	*Często:* bóle głowy, bezsenność *Bardzo rzadko:* neuropatia obwodowa (parestezje)	*Bardzo często:* bóle głowy *Czesto:* zawroty głowy *Rzadko:* drgawki, zaburzenia postrzegania, bezsenność, parestezje, senność
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego		
		Rzadko: kardiomiopatia
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Często: kaszel, objawy ze strony nosa	*Niezbyt często:* duszność *Rzadko:* kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit		
Często: nudności, wymioty, biegunka *Rzadko:* zapalenie trzustki	*Często:* nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka *Rzadko:* zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy	*Bardzo często:* nudności *Często:* wymioty, bóle brzucha i biegunka *Niezbyt często:* wzdęcia *Rzadko:* zapalenie trzustki, dyspepsja, przebarwienia błony śluzowej, zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	Niezbyt często: przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), *Rzadko:* zapalenie wątroby	*Często:* zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny we krwi *Rzadko:* choroby wątroby, takie jak ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		

Często: wysypka (bez objawów ogólnych) *Bardzo rzadko:* martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy	*Często:* wysypka, łysienie	*Niezbyt często:* wysypka i świąd *Rzadko:* pokrzywka, przebarwienia paznokci i skóry, potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Często: bóle stawowe, choroby mięśni *Rzadko:* rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych	*Często:* bóle mięśni *Niezbyt często:* miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
		Rzadko: częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
		Rzadko: ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Często: gorączka, letarg, zmęczenie	*Często:* gorączka, zmęczenie, złe samopoczucie	Często: złe samopoczucie *Niezbyt często:* gorączka, uogólnione bóle i osłabienie *Rzadko:* dreszcze, bóle w klatce piersiowej i zespół objawów grypopodobnych

Wiele z wymienionych w tabeli 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 (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość na abakawir
Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane u co najmniej 10% pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

Skóra	**Wysypka** (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
Układ pokarmowy	**Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha**, owrzodzenie jamy ustnej
Układ oddechowy	**Duszność, kaszel**, ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
Różne	**Gorączka, letarg, złe samopoczucie**, obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne	**Bóle głowy**, parestezje
Zaburzenia hematologiczne	Limfopenia
Wątroba i trzustka	**Podwyższone wyniki badań czynności wątroby**, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	**Bóle mięśni**, rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
Zaburzenia urologiczne	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

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/mm^3. 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 B_{12} w surowicy były niskie.

Kwasica mleczanowa
Podczas stosowania zydowudyny obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone śmiercią, zazwyczaj związane z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Lipoatrofia
Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków. Pacjentów przyjmujących Trizivir należy często badać i przeprowadzać wywiad w celu wykrycia objawów lipoatrofii. W razie stwierdzenia rozwoju lipoatrofii, nie należy kontynuować leczenia produktem Trizivir (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne
Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększać się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (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. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego

pacjenta (reakcji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania produktu Trizivir są ograniczone. Nie odnotowano żadnych specyficznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu abakawiru, zydowudyny lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymieniane jako reakcje niepożądane.

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 ciągłej 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 nuklezydowymi 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.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną, a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna i newirapina).

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między zydowudyną, a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: dydanozyna i interferon-alfa). Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, stawudyną lub tenofowirem, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

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 EC_{50} w porównaniu do dzikiego szczepu wirusa.

Oporność *in vivo* (pacjenci wcześniej nieleczeni)

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 produktu 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 ≥1mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcjonowane, kiedy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem. W jednej metaanalizie ośmiu badań klinicznych TAM nie były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcjonowane 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 przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (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 przeciwretrowirusowych] 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≤0,012). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdowana w powiązaniu z A62V, V751, 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 mutacji związanych 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 nieleczonych. 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 trójnukleotydowa ZDV/3TC/ABC jest mniej skuteczna od pozostałych dwóch, niezależnie od początkowego poziomu wiremii (< 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 wirusologicznie.
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	26%	16%	13%
	144 tygodnie	-	26%	25%
powodzenie wirusologiczne (48 tyg. HIV RNA < 50 kopii/ml)		63%	80%	86%

W trwającym obecnie niewielkim, otwartym badaniu pilotażowym prowadzonym wśród dotychczas nie leczonych produktami 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.

Nie ma obecnie informacji dotyczących stosowania produktu 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 CD_4 /mm^3).

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 danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Trizivir w skojarzeniu z NNRTI lub PI.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abakawir, lamiwudyna i zydowudyna wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego po podaniu 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 produktu Trizivir lub podania w skojarzeniu lamiwudyny z zydowudyną w jednej tabletce oraz abakawiru. Parametry te były też podobne do uzyskanych w badaniu biorównoważności produktu Trizivir przeprowadzonym u zdrowych ochotników.

W badaniu biorównoważności porównano produkt Trizivir z pojedynczymi produktami zawierającymi 300 mg abakawiru, 150 mg lamiwudyny i 300 mg zydowudyny przyjmowanymi jednocześnie. Badano także wpływ pokarmu na szybkość i stopień wchłaniania. Wykazano biorównoważność produktu Trizivir w stosunku do pojedynczych produktów 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 produktu 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 produktu Trizivir.

W dawkach terapeutycznych u pacjentów (jedna tabletka produktu Trizivir dwa razy na dobę), średnie C_{max} w stanie stacjonarnym abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny w osoczu wynosi odpowiednio 3,49 μg·h/ml (45%), 1,33 μg·h/ml (33%) i 1,56 μg·h/ml (83%). Odpowiednie wartości C_{min} dla abakawiru nie mogły być ustalone, a wynoszą 0,14 μg/ml (70%) dla lamiwudyny i 0,01 μg/ml (64%) dla zydowudyny. Średnie AUC dla abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny między kolejnymi dawkami podawanymi co 12 godzin wynoszą odpowiednio 6,39 μg·h/ml (31%), 5,73 μg·h/ml (31%) i 1,50 μg·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 produktu 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 niezmienionej 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 wydalane w postaci niezmienionej 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 18 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym klirensem 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 klirensem kreatyniny ≤30 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 wydalane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny.
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 lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) µg·h/ml. Analiza wyników pokazała, że następowało zwiększenie AUC abakawiru średnio (90% CI) 1,89-krotne [1,32; 2,70], i zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji średnio (90% CI) 1,58-krotne [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów. Na podstawie danych dotyczących abakawiru i zydowudyny, nie zaleca się stosowania produktu Trizivir u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności 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 z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 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 produktów. 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 w wieku powyżej 65 lat.

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 inne analogi nukleozydów, hamują replikację komórkowego DNA w testach przeprowadzanych *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. 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 zydowudyna 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-1

lub w zapobieganiu przeniesienia wirusa z matki na dziecko. Zydowudyna była także włączana do DNA leukocytów krwi pępowinowej noworodków matek leczonych zydowudyną. Badanie przezłożyskowej genotoksyczności przeprowadzone u małp 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 gruczołach napletka u samców i w gruczołach 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 kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane, dane te sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

<u>Toksyczność powtarzanych dawek</u>

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 indygokarminy, 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 PCTFE/PVC-Al lub zabezpieczonych przed dziećmi blistrach PVC/PCTFE/PVC-Al/Papier lub w butelkach HDPE zawierających 60 tabletek, z zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 listopada 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Nadwrażliwość na abakawir

W każdym opakowaniu produktu zawierającego abakawir znajduje się Karta Ostrzeżeń, którą pacjenci powinni mieć przy sobie przez cały czas. Karta ta opisuje objawy reakcji nadwrażliwości i ostrzega pacjentów, że te reakcje mogą zagrażać życiu, jeśli leczenie produktem zawierającym abakawir będzie kontynuowane. Karta ostrzega również, że jeśli leczenie produktem zawierającym abakawir zostanie przerwane z powodu tego typu reakcji, pacjent nigdy nie powinien ponownie przyjmować produktu leczniczego zawierającego abakawir, ponieważ może to prowadzić do zagrażającego życiu obniżenia ciśnienia krwi lub zgonu.

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

trizivir

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

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 BV

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

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 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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

TRIZIVIR TABLETKI KARTA OSTRZEŻEŃ (blistry i butelka)

STRONA 1

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

Ponieważ Trizivir zawiera abakawir, 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,
- duszność, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty, 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 leku zawierającego abakawir (np. **Kivexa, Ziagen lub Triumeq**), 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 lek 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 dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- **Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.** Patrz punkt 4.

WAŻNE - reakcje nadwrażliwości

Trizivir zawiera abakawir (który jest również substancją czynną takich leków jak **Kivexa, Triumeq** i **Ziagen**). U niektórych pacjentów przyjmujących abakawir może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leków zawierających abakawir 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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Trizivir i w jakim celu się go stosuje

Trizivir jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem 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 lekiem 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, Triumeq** lub **Ziagen**), lamiwudynę lub zydowudynę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku *(wymienionych w punkcie 6)*.
  Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4.
- 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

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

- jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby,
- 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 Trizivir bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet).
  Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, przed przyjęciem leku Trizivir 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.**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir
Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa). **Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.**

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych
Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują problemy sercowo-naczyniowe, jeśli pacjent pali tytoń lub występują u niego inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak wysokie ciśnienie krwi lub cukrzyca. Nie należy przerywać stosowania 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 ciężkie. 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.

Trizivir a inne leki
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 emtrycytabina, stosowane w leczeniu **zakażeń HIV,**
- inne produkty lecznicze zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażeń HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B,**
- rybawiryna lub iniekcje z gancyklowiru, stosowane w leczeniu **zakażeń wirusowych,**
- duże dawki **ko-trymoksazolu,** stosowanego jako antybiotyk,
- kladrybina, stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej.**

  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 **malarii** 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 **drożdżyca,**
- pentamidyna lub atowakwon, stosowane w leczeniu zarażeń pasożytniczych, takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często nazywane PCP),
- 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 skuteczności,
- **metadon,** stosowany jako **substytut heroiny,**
- winkrystyna, winblastyna lub doksorubicyna, stosowane w leczeniu **nowotworów.**

  Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek 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.
- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające **sorbitol lub inne alkohole cukrowe** (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale.

  Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.**
- **riocyguat,** stosowany w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych** (w tętnicach płucnych), które transportują krew z serca do płuc. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu przez lekarza prowadzącego, ponieważ abakawir może zwiększać stężenie riocyguatu we krwi.

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
Jeśli kobieta jest w ciąży, zajdzie w ciążę lub jeśli planuje zajść w ciążę powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń dla pacjentki i jej dziecka związanych z przyjmowaniem leku Trizivir podczas ciąży.

Trizivir i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonych dzieci.
Jeśli pacjentka przyjmowała lek Trizivir w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią
Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Niewielka ilość składników leku Trizivir może również przeniknąć do mleka matki.
Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Trizivir może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane zaburzające zdolność koncentracji.
Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, chyba że pacjent czuje się dobrze.

Ważne informacje o niektórych składnikach tabletek Trizivir
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować Trizivir

Ten lek 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
Zwykle stosowana dawka leku Trizivir u dorosłych, to jedna tabletka 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. 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 jakiejkolwiek 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 leku zawierającego abakawir (np. Kivexa, Triumeq 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

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Leczenie lekiem Trizivir często powoduje utratę tkanki tłuszczowej w obrębie nóg, ramion i twarzy (lipoatrofia). Utrata tkanki tłuszczowej nie jest w pełni odwracalna po odstawieniu zydowudyny. Lekarz powinien obserwować pacjenta w celu wykrycia lipoatrofii. W razie zaobserwowania jakiejkolwiek utraty tkanki tłuszczowej w obrębie nóg, ramion lub twarzy, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli wystąpią takie objawy, Trizivir należy odstawić i zastosować inne leczenie zakażenia HIV.

Jak każdy lek, lek ten 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.**

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), opisana w tej ulotce w tabeli „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 leków **Kivexa, Triumeq** i **Ziagen**). Abakawir może wywoływać ciężką reakcję uczuleniową znaną jako reakcja nadwrażliwości. Te reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących leki zawierające abakawir.

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.**

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

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 lub mięśni, obrzęk szyi, duszność, ból gardła, kaszel, sporadycznie ból głowy, stan zapalny oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej, niskie ciśnienie krwi, mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp.

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.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli:
1 wystąpi wysypka skórna LUB
2 wystąpią objawy z przynajmniej 2 z następujących grup:
- gorączka,
- duszność, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty, biegunka lub bóle brzucha,
- silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólne złe samopoczucie.

Lekarz prowadzący może zalecić przerwanie stosowania leku Trizivir.

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 leku zawierającego abakawir (Kivexa, Triumeq lub Ziagen)**, gdyż w ciągu kilku godzin ciśnienie krwi może zmniejszyć się niebezpiecznie, co może doprowadzić do zgonu.

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Trizivir z jakiejkolwiek 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 leku zawierającego abakawir (Kivexa, Triumeq lub Ziagen).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

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

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów rozpoczynających ponowne przyjmowanie abakawiru, u których nie występowały objawy reakcji nadwrażliwości przed zaprzestaniem jego przyjmowania.

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 niezużyty zapas leku Trizivir, w celu właściwego zniszczenia go. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Opakowanie leku Trizivir zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, która przypomina pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

Bardzo częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów:
- ból głowy,
- nudności.

Częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **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 działania 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 działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:
- uczucie duszności,
- wiatry (*wzdęcie*),
- świąd,
- osłabienie mięśni.

Niezbyt częste działania 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 działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:
- zaburzenia dotyczące wątroby, takie jak żółtaczka, powiększenie wątroby lub stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby,
- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi; *patrz następny punkt*, *'Inne możliwe działania niepożądane leku Trizivir'*),
- zapalenie trzustki,
- ból w klatce piersiowej, choroba mięśnia sercowego *(kardiomiopatia)*,
- drgawki (napady padaczkowe),
- uczucie depresji lub 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 cierpnięcia skóry, mrowienie,
- uczucie osłabienia kończyn,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- drętwienia,
- częste oddawanie moczu,
- powiększenie piersi u mężczyzn.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego amylazą,
- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*czysta aplazja czerwonokrwinkowa*).

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 punkty w środku z otaczającym przejaśnieniem i ciemnym pierścieniem na krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*),
- rozległa wysypka z pęcherzykami i złuszczaniem 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 (*toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*).
  Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Bardzo rzadkie działania 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 niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane leku Trizivir

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

Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony system odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich 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 ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm. Objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:
- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, gdy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on również zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatanie serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, a następnie postępujące w kierunku tułowia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas przyjmowania leku Trizivir:
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ciężkim działaniem niepożądanym

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Trizivir 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:
- nudności, wymioty,
- ból brzucha,
- ogólne złe samopoczucie,
- utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała,
- głębokie, szybkie oddechy, trudności w oddychaniu,
- drętwienie lub osłabienie kończyn.

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.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trizivir

Ten lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Pozostałe składniki rdzenia tabletki to celuloza mikrokrystaliczna, 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 kapsułek i są dostępne w blistrach zawierających 60 tabletek lub w butelkach zawierających 60 tabletek, z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Podmiot odpowiedzialny
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

Wytwórca
Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, 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 srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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