

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Odporúčaná dávka Triziviru u dospelých (vo veku 18 rokov a viac) je jedna tableta dvakrát denne. Trizivir sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Zatiaľ čo úprava dávky abakaviru u pacientov s renálnou dysfunkciou nie je potrebná, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú kvôli zníženému klírensu zvýšené koncentrácie lamivudínu a zidovudínu. Kvôli novej potrebe úpravy dávky sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) odporúča podávať prípravky abakaviru, lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Lekári sa majú riadiť jednotlivými súhrnmi charakteristických vlastností týchto liekov. Trizivir sa nemá podávať pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

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

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

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

Úprava dávky u pacientov s hematologickými nežiaducimi účinkami

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

4.3 Kontraindikácie

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

Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Reakcie z precitlivenosti (pozri tiež časť 4.8)

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

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

Preto sa musí dodržiavať nasledujúce:

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

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

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

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

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

Laktátová acidóza

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

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

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

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

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

Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť pozorne sledovaní.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

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

Lipoatrofia

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

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

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

Hematologické nežiaduce účinky

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

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

Pankreatitída

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

Ochorenie pečene

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

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

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

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

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

Pacienti súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

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

Deti a dospelí

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

Syndróm imunitnej reaktívácie

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

Osteonekróza

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

Oportúnne infekcie

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

Infarkt myokardu

Pozorovacie štúdie preukázali súvislosť medzi infarktomyokardu a použitím abakaviru. Do štúdií boli zaradení najmä pacienti po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe. Údaje z klinických štúdií ukázali obmedzený počet prípadov infarktu myokardu a nedokázali vylúčiť malé zvýšenie rizika. Údaje, ktoré sú k dispozícii z pozorovaných skupín pacientov a z randomizovaných štúdií celkovo vykazujú istú nekonzistentnosť, a tak nie je možné ani potvrdiť, ani vyvrátiť príčinnú súvislosť medzi liečbou abakavirom a rizikom infarktu myokardu. Doposiaľ sa nezistil biologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval možné zvýšenie rizika. Pri predpisovaní Triziviru sa majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Prenos

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Liekové interakcie

Doposiaľ sú nedostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti Triziviru pri jeho súčasnom podávaní s NNRTIs alebo PIs (pozri časť 5.1).

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Abakavir, lamivudín a zidovudín nie sú významne metabolizované enzýmami cytochrómu P₄₅₀ (ako sú CYP 3A4, CYP 2C9 alebo CYP 2D6) a neinhibujú ani neindukujú túto enzýmovú sústavu. Z tohto dôvodu existuje nízky potenciál pre interakcie s antiretrovírusovými inhibítormi proteázy, nukleozidmi a ďalšími liekmi metabolizovanými hlavnými enzýmami P₄₅₀.

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

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
Didanozín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Didanozín /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Didanozín /zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Stavudín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Kombinácia sa neodporúča.
Stavudín /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Stavudín /zidovudín	Antagonizmus anti-HIV aktivity <i>in vitro</i> medzi stavudínom a zidovudínom môže viesť k zníženej účinnosti oboch liečiv.	

PROTIINFEKČNÉ LIEKY		
Atovakvón/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy.
Atovakvón /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Atovakvón /zidovudín (750 mg dvakrát denne s jedlom/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑33 % Atovakvón AUC ↔	
Klaritromycín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Oddelené podávanie Triziviru a klaritromycínu s minimálne 2-hodinovým časovým odstupom.
Klaritromycín /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Klaritromycín /zidovudín (500 mg dvakrát denne/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudín AUC ↓12 %	
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Triziviru, pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Keď je nutné súbežné podávanie kotrimoxazolu, pacienti majú byť klinicky monitorovaní. Vysoké dávky trimetoprimu/sulfametoxazolu na liečbu pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy sa nesledovali a má sa im vyhnúť.
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: AUC ↑40 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických kationov)	
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
ANTIMYKOTIKÁ		
Flukonazol/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Flukonazol /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Flukonazol /zidovudín (400 mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑74 % (inhibícia UGT)	
ANTIBIOTIKÁ		
Rifampicín/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
Rifampicín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Rifampicín/zidovudín (600mg jedenkrát denne/200 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↓48 % (indukcia UGT)	
ANTI-KONVULZÍVA		

Fenobarbital/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Fenobarbital/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Fenobarbital/zidovudín	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie zidovudínu prostredníctvom UGT indukcie.	
Fenytoín/abakavir	Interakcia sa neštudovala. Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania. Sledujte koncentrácie fenytoínu.
Fenytoín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Fenytoín/zidovudín	Fenytoín AUC ↑↓	
Kyselina valproová/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	V dôsledku obmedzeného množstva dostupných údajov je klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
Kyselina valproová /lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Kyselina valproová /zidovudín (250 mg alebo 500 mg trikrát denne/100 mg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑80 % (inhibícia UGT)	
ANTIISTAMINIKÁ (ANTAGONISTY HISTAMINOVÝCH H₂ RECEPTOROV)		
Ranitidín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Ranitidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Ranitidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických kationov.	
Ranitidín/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	

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

Probenecid/zidovudín (500 mg štyrikrát denne/2 mg/kg trikrát denne)	Zidovudín AUC ↑106 % (inhibícia UGT)	klinický význam tohto zistenia neznámy. Sledujte prejavy toxicity zidovudínu (pozri časť 4.8).
RÔZNE		
Etanol/abakavir (0,7 g/kg jednorazová dávka/600 mg jednorazová dávka)	Abakavir: AUC ↑41 % Etanol: AUC ↔ (Inhibícia alkoholdehydrogenázy)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Etanol/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Etanol/zidovudín	Interakcia sa neštudovala.	
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu Lamivudín: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Triziviru s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecne, pri rozhodovaní o použití antiretrovirových liekov na liečbu HIV-infekcie u tehotných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu infekcie HIV na novorodenca, mali by sa zvážiť údaje získané u zvierat a ako aj klinické skúsenosti u tehotných žien. V tomto prípade, použitie zidovudínu u tehotných žien s následnou liečbou u novorodencov, preukázalo zníženie miery prenosu HIV z matky na plod. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Triziviru počas gravidity. Malé

množstvo údajov u gravidných žien, ktoré užívajú samostatné liečivá abakavir, lamivudín a zidovudín v kombinácii, nepoukazuje na malformačnú toxicitu (viac ako 300 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri). Veľké množstvo údajov u gravidných žien užívajúcich lamivudín alebo zidovudín nepoukazuje na malformačnú toxicitu (viac ako 3 000 ukončených gravidít, pri každej z nich došlo k expozícii liečivu v prvom trimestri, z ktorých viac než 2 000 ukončených gravidít zahŕňalo expozíciu tak lamivudínu, ako aj zidovudínu). Malé množstvo údajov (viac ako 600 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje malformačnú toxicitu pre abakavir. Na základe uvedeného malého množstva údajov je riziko malformácie u ľudí nepravdepodobné.

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

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

Mitochondriálna dysfunkcia

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

Dojčenie

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

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

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

Odporúča sa, aby kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV infikované matky zásadne nedojčili.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií hlásených u jednotlivých liečiv

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

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u jednotlivých zložiek Triziviru

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

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

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

Popis niektorých vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivosť na abakavir

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

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

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

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

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

Hematologické nežiaduce reakcie u zidovudínu

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

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

Laktátová acidóza

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

Lipoatrofia

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

Metabolické parametre

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

Syndróm imunitnej reaktívacie

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

Osteonekróza

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním Triziviru. Neidentifikovali sa žiadne špecifické príznaky alebo prejavy po akútnom predávkovaní zidovudínom alebo lamivudínom, okrem tých, ktoré boli spomenuté v nežiaducich reakciách. Nevyskytli sa žiadne úmrtia a všetci pacienti sa zotavili. V klinických štúdiách boli pacientom podávané jednorazové dávky až do 1200 mg a denné dávky až do 1800 mg abakaviru. Neboli popísané žiadne neočakávané nežiaduce účinky. Účinky vyšších dávok nie sú známe.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Rezistencia in vitro

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

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

Rezistencia in vivo (pacienti bez predchádzajúcej terapie)

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

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

1. Počet jedincov s ≥ 1 TAM.

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

Rezistencia in vivo (pacienti po predchádzajúcej terapii)

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

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

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

Fenotypová rezistencia a skrížená rezistencia

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

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

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

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

Distribúcia

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

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

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

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

Biotransformácia

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

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

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

Eliminácia

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg s prevahou vylučovania obličkami (> 70 %) pomocou organického kationového transportného systému. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že vylučovanie lamivudínu je ovplyvnené renálnou dysfunkciou. U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 50 ml/min je potrebné znížiť dávkovanie (pozri časť 4.2).

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

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

Zvláštne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Kvôli novej potrebe úpravy dávky lamivudínu a zidovudínu sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) odporúča podávať prípravky abakaviru, lamivudínu a zidovudínu jednotlivo. Trizivir je kontraindikovaný u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita a karcinogenita

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

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

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

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

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

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

V druhej štúdii myši dostávali zidovudín v dávkach cez 40 mg/kg počas 24 mesiacov so začiatkom expozície prenatalne na 10. deň gestácie. Nálezy vzťahujúce sa k liečbe boli obmedzené na neskoro sa objavujúce vaginálne epitelové nádory, ktoré boli s podobnou incidenciou a časom vzniku ako pri štandardných perorálnych karcinogénnych štúdiách. Druhá štúdia teda nezistila žiadne dôkazy o tom, že zidovudín pôsobí ako transplacentárny karcinogén.

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

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

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

Toxicita opakovanej dávky

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

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

Reprodukčná toxikológia

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza,
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A),
magnéziumstearát.

Film tablety

Zelená Opadry 03B11434 obsahujúca: hypromelózu, oxid titaničitý, polyetylén glykol, indigokarmínový hlinitý lak, žltý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

EU/1/00/156/003 – Fľaša (60 tabliet)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. januára 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. januára 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2018

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