

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje abacavirum 300 mg (jako abacaviri sulfas), lamivudinum 150 mg a zidovudinum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 300mg/150mg/300mg tableta obsahuje 2,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrozelené potahované tablety ve tvaru tobolky s vyraženým označením „GX LL1“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Trizivir je indikován k léčbě dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV) (viz body 4.4 a 5.1). Tato fixní kombinace nahrazuje její tři složky (abakavir, lamivudin a zidovudin) užívané v podobných dávkách souběžně, ale odděleně. Doporučuje se, aby se na dobu prvních 6 až 8 týdnů léčba zahájila abakavirem, lamivudinem a zidovudinem aplikovanými odděleně (viz bod 4.4). Volba této fixní kombinace má být založena nejen na kritériích možné adherence, ale hlavně na očekávané účinnosti a očekávaných rizicích souvisejících s těmito třemi nukleosidovými analogy.

Průkaz přínosu přípravku Trizivir je založen hlavně na výsledcích studií uskutečněných u pacientů, jejichž onemocnění nebylo v pokročilém stádiu a kteří buď do té doby nebyli léčeni antiretroviroty, nebo byli po předchozí středně intenzivní antiretrovirové farmakoterapii. U pacientů s vysokou virovou zátěží (> 100 000 kopií/ml) je nutno volbu terapie obzvlášť pečlivě uvážit (viz bod 5.1).

Obecně může být virologická suprese režimem obsahujícím tyto tři nukleosidy nižší než suprese dosažená pomocí jiné kombinované terapie, zejména terapie obsahující posílený proteázový inhibitor nebo nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. Proto se má o podání přípravku Trizivir uvažovat pouze za specifických okolností (např. při současné infekci tuberkulózou).

U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se má před zahájením léčby abakavirem provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B*5701 (viz bod 4.4). Abakavir nemají užívat pacienti, u kterých je známo, že jsou nositeli alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Terapii má předepisovat lékař, který má zkušenosti s léčením infekce HIV.

Doporučené dávkování přípravku Trizivir u dospělých (ve věku 18 let a více) je jedna tableta dvakrát denně.

Trizivir lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Je-li indikováno přerušování terapie jednou z léčivých látek obsažených v přípravku Trizivir, nebo je-li zapotřebí snížit dávku, jsou k dispozici samostatné přípravky abakaviru, lamivudinu a zidovudinu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Zatímco dávkování abakaviru se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemusí upravovat, koncentrace lamivudinu a zidovudinu jsou u nich vlivem omezené clearance zvýšeny (viz bod 4.4). Protože může být nutná úprava dávkování lamivudinu a zidovudinu, doporučuje se, aby léčba pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) byla vedena souběžnou aplikací samostatných přípravků abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. Lékaři se pak mají řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích. Trizivir se nemá podávat pacientům s terminálním onemocněním ledvin (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje Trizivir podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) je nutné pečlivé sledování včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje u pacientů nad 65 roků. Doporučuje se, aby pacientům této věkové skupiny byla věnována zvláštní péče s ohledem na věkově vázané změny, jako je pokles renální funkce a alterace hematologických parametrů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Trizivir u dospívajících a dětí nebyly ještě stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Úpravy dávkování u pacientů s hematologickými nežádoucími reakcemi

Při poklesu hladiny hemoglobinu pod hodnotu 9 g/dl nebo 5,59 mmol/l nebo poklesu počtu neutrofilních leukocytů pod hodnotu $1,0 \times 10^9/l$ může být nutné upravit dávkování zidovudinu (viz body 4.3 a 4.4). Protože takováto úprava dávkování u přípravku Trizivir není možná, měla by být v těchto případech léčba vedena souběžnou aplikací samostatných přípravků abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. Lékaři se pak mají řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

Pacienti s terminálním onemocněním ledvin.

Kvůli obsahu léčivé látky zidovudinu je Trizivir kontraindikován u pacientů s abnormálně nízkým počtem neutrofilů ($< 0,75 \times 10^9/l$) nebo s abnormálně nízkými hladinami hemoglobinu ($< 7,5$ g/dl čili 4,65 mmol/l) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V tomto odstavci jsou zahrnuta zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření týkající se abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. Ke kombinovanému přípravku Trizivir se nevztahují jiná doplňková bezpečnostní opatření ani zvláštní upozornění.

Hypersenzitivní reakce (viz též bod 4.8)

Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8) charakterizovaných horečkou a/nebo vyrážkou s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Některé HSR pozorované u abakaviru byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny.

Riziko HSR způsobených abakavirem se vyskytuje zejména u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B*5701.
- Léčba přípravkem Trizivir se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir (např. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Léčbu přípravkem Trizivir je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B*5701, je-li podezření na HSR. Odložení ukončení léčby přípravkem Trizivir po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující reakci.
- Po ukončení léčby přípravkem Trizivir z důvodu podezření na HSR **se již nikdy nesmí znovu podat Trizivir ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir** (např. Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem, je nutno poučit pacienty, u nichž se objevilo podezření na HSR, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Trizivir.

Klinický popis HSR způsobených abakavirem

HSR na abakavir byly dobře charakterizovány během klinických studií i - postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu je 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**

Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a mohou být život ohrožující. Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.

Laktátová acidóza

Při používání zidovudinu byla hlášena laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater. Časné příznaky (symptomatická hyperlaktatemie) zahrnují benigní gastrointestinální příznaky (nauzeu, zvracení a bolest břicha), nespecifickou malátnost, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, respirační příznaky (rychlé a/nebo prohloubené dýchání) nebo neurologické příznaky (včetně motorické slabosti).

Laktátová acidóza má vysokou úmrtnost a může být spojována s pankreatitidou, jaterním nebo renálním selháním.

Obecně k vývoji laktátové acidózy dochází po několika málo nebo několika měsících léčby.

V případě symptomatické laktatemie a metabolické/laktátové acidózy, progredující hepatomegalie nebo rychle se zvyšujících hladin aminotransferáz má být léčba zidovudinem ukončena. .

Opatrnosti je třeba při podávání zidovudinu jakémukoli pacientovi (zejména obézní ženě) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory onemocnění jater a steatózy jater (včetně některých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti současně infikovaní hepatitidou C a léčení alfa interferonem a ribavirinem představují zvláštní riziko.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutno důkladně sledovat.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Lipoatrofie

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, což se váže k mitochondriální toxicitě. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou spojeny s kumulující se expozicí. Tento úbytek tuku, který je nejvýraznější v obličejí, na končetinách a na hýždích, nemusí být při přechodu na léčbu bez zidovudinu reverzibilní. U pacientů je nutno při léčbě zidovudinem a léčivými přípravky obsahujícími zidovudin (Combivir a Trizivir) pravidelně hodnotit příznaky lipoatrofie. Při podezření na vývoj lipoatrofie je léčbu nutno změnit na jiný režim.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Hematologické nežádoucí reakce

U pacientů užívajících zidovudin lze očekávat výskyt anemie, neutropenie a leukopenie (která obvykle bývá sekundární k neutropenii). Tyto reakce se vyskytují častěji při vyšších dávkách zidovudinu

(1 200-1 500 mg denně) a u pacientů, kteří měli již před zahájením terapie zidovudinem slabou rezervu kostní dřeně, zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV. U pacientů užívajících Trizivir je proto zapotřebí pečlivě pravidelně sledovat hematologické parametry (viz bod 4.3). Uvedené hematologické efekty obvykle nebyvají pozorovány dříve než po čtyřech až šesti týdnech terapie. Obecně se doporučuje, aby se u pacientů s pokročilým symptomatickým onemocněním HIV prováděla vyšetření hematologických parametrů v prvních třech měsících terapie nejméně ve čtrnáctidenních intervalech a potom nejméně jednou měsíčně.

U pacientů s časným onemocněním HIV nebyvají hematologické nežádoucí reakce časté. V závislosti na celkovém stavu pacienta lze vyšetření hematologických parametrů provádět ve větších časových odstupech, např. v intervalu jednoho až tří měsíců. U pacientů s těžkou anémií nebo myelosupresí, která se vyskytla v průběhu terapie přípravkem Trizivir, nebo u pacientů s preexistujícím útlumem funkce kostní dřeně, např. při hladině hemoglobinu $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) nebo při počtu neutrofilních leukocytů $< 1,0 \times 10^9 / \text{l}$ může být nezbytná dodatečná úprava dávkování zidovudinu (viz bod 4.2). Protože takováto úprava dávkování u přípravku Trizivir není možná, zidovudin, abakavir a lamivudin by měly být použity jako samostatné přípravky. Lékaři se pak mají řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích.

Pankreatitida

U pacientů léčených abakavirem, lamivudinem a zidovudinem se vzácně vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny terapií nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Trizivir neprodleně zastavena.

Porucha funkce jater

Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a infekce virem hepatitidy B (HBV), další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě HBV jsou dostupné v SPC přípravku Zeffix.

U pacientů se zjevnými známkami poškození funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Trizivir stanoveny. Trizivir se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné souhrny údajů o přípravcích.

Zastaví-li se podávání přípravku Trizivir pacientům koinfikovaným virem hepatitidy B, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy (viz SPC přípravku Zeffix).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch funkce jater, a měli by být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušování nebo zastavení léčby.

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B nebo C

Souběžné podávání ritonaviru se zidovudinem se nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku anémie (viz bod 4.5).

Děti a dospívající

Není k dispozici dostatek údajů pro to, aby bylo možno doporučit použití přípravku Trizivir u dětí nebo u dospívajících. V této skupině pacientů je obzvlášť obtížné identifikovat hypersenzitivní reakce.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Oportunní infekce

Pacienty je nutno upozornit na to, že užívání přípravku Trizivir ani žádného jiného antiretrovirového léčiva nevyлéčí infekci HIV úplně a že se u nich přesto mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů majících zkušenosti s léčením těchto nemocí spojených s HIV.

Infarkt myokardu

Pozorovací studie prokázaly spojitost mezi infarktem myokardu a užíváním abakaviru. Tyto studie byly hlavně prováděny u pacientů, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými léky. Data z klinických studií ukázala omezené počty výskytu infarktu myokardu a nemohla vyloučit malé zvýšení rizika. V souhrnu vykazují dostupné údaje z pozorovaných kohort a randomizovaných studií některé nesrovnalosti, takže nemohou potvrdit ani vyloučit příčinnou souvislost mezi léčbou abakavirem a rizikem vzniku infarktu myokardu. Doposud není určen biologický mechanismus, který by vysvětlil potenciální zvýšení rizika. Při předepisování přípravku Trizivir by měla být učiněna opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Podávání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min užívajících přípravek Trizivir, může dojít k 1,6 až 3,3násobně vyšší expozici lamivudinu (AUC) než u pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min. Nejsou k dispozici žádné bezpečnostní údaje z randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících přípravek Trizivir s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávali lamivudin v upravené dávce. V původních registračních studiích pro lamivudin v kombinaci se zidovudinem byly vyšší expozice lamivudinu spojeny s vyšší mírou hematologických toxicit (neutropenie a anémie), nicméně k přerušení léčby kvůli neutropenii nebo anémii došlo u < 1 % pacientů. Mohou se vyskytnout další nežádoucí účinky související s lamivudinem (jako jsou gastrointestinální a jaterní poruchy).

Pacienti s trvalou clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávají přípravek Trizivir, mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s lamivudinem, zejména hematologických toxicit. Pokud se vyvine nová nebo zhorší stávající neutropenie nebo anémie, doporučuje se upravit dávku lamivudinu (podle souhrnu údajů o přípravku pro lamivudin), čehož nelze dosáhnout pomocí

přípravku Trizivir. Pokud je indikována úprava dávky lamivudinu, je třeba léčbu přípravkem Trizivir ukončit a nastavení léčebného režimu použít léčivé přípravky obsahující jednotlivé složky.

Lékové interakce

Dosud jsou nedostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Trizivir při jeho souběžné aplikaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) nebo s inhibitory proteázy (PI) (viz bod 5.1).

Trizivir nemá být užíván s žádnými jinými přípravky obsahujícími lamivudin, ani s přípravky obsahujícími emtricitabin.

Mělo by se vyhnout současnému užití stavudinu se zidovudinem (viz bod 4.5).

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Přípravek Trizivir obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Trizivir obsahuje abakavir, lamivudin a zidovudin, proto jsou všechny interakce zjištěné u těchto jednotlivých látek relevantní i pro Trizivir. Klinické studie prokázaly, že nejsou žádné klinicky významné interakce mezi abakavirem, lamivudinem a zidovudinem.

Abakavir je metabolizován enzymy UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a alkoholdehydrogenázou, současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT nebo s látkami odbourávanými alkoholdehydrogenázou proto může ovlivnit expozici abakaviru. Zidovudin je primárně metabolizován enzymy UGT, současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT proto může ovlivnit expozici zidovudin. Lamivudin je vylučován renálně. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována organickými kationtovými přenašeči (OKP), současné podávání lamivudinu s inhibitory OKP proto může zvýšit expozici lamivudin.

Abakavir, lamivudin a zidovudin nejsou významně metabolizovány prostřednictvím enzymů cytochromu P₄₅₀ (jako jsou CYP 3A4, CYP 2C9 nebo CYP 2D6), ani neindukují tento enzymatický systém. Lamivudin a zidovudin neinhibují enzymy cytochromu P₄₅₀. Abakavir vykazuje omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaný CYP3A4 a bylo prokázáno, že *in vitro* neinhibuje enzymy CYP2C9 ani CYP 2D6. Studie *in vitro* prokázaly, že abakavir má potenciál inhibovat cytochrom P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1). Proto je potenciál k interakcím s antiretrovirovými inhibitory proteázy, nenukleosidy a ostatními léčivými přípravky metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P₄₅₀ nízký.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Následující seznam by neměl být považován za vyčerpávající výčet, ale za zástupce jednotlivých studovaných skupin.

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Střední geometrická změna (%) (možný mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání
ANTIRETROVIROVÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY		
Didanosin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Didanosin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Didanosin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	

Stavudin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Kombinace těchto léčiv se nedoporučuje.
Stavudin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Stavudin/zidovudin	<i>In vitro</i> antagonismus anti-HIV aktivity mezi stavudinem a zidovudinem může vyústit ve snížení účinnosti obou léčiv.	
ANTIINFEKTIVA		
Atovachon/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám.
Atovachon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Atovachon/zidovudin (750 mg dvakrát denně s jídlem/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑33 % Atovachon AUC ↔	
Klarithromycin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Trizivir a klarithromycin se mají podávat odděleně s odstupem nejméně 2 hodiny.
Klarithromycin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Klarithromycin/zidovudin (500 mg dvakrát denně/100 mg každé 4 hodiny)	Zidovudin AUC ↓12 %	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky přípravku Trizivir není nutná, pokud pacient netrpí poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2) V případě současného podávání s kotrimoxazolem musí být pacienti klinicky sledováni. Vysoké dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu k léčbě pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy nebyly studovány a nemají být používány.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně 5 dní/300 mg jednotlivá dávka)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice organických kationtových přenašečů)	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/ zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Flukonazol/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Flukonazol/zidovudin (400 mg jednou denně/200 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 74 % (inhibice UGT)	
ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin/abakavir	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukci UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Rifampicin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Rifampicin/zidovudin	Zidovudin AUC ↓ 48 %	

(600 mg jednou denně/200 mg třikrát denně)	(indukce UGT)	
ANTIKONVULZIVA		
Fenobarbital/abakavir	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukcí UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Fenobarbital/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Fenobarbital/zidovudin	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací zidovudinu v plazmě způsobené indukcí UGT.	
Fenytoin/abakavir	Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukcí UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky. Je zapotřebí monitorovat koncentrace fenytoinu.
Fenytoin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Fenytoin/zidovudin	Fenytoin AUC ↑↓	
Kyselina valproová/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Kyselina valproová/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Kyselina valproová/zidovudin (250 mg nebo 500 mg třikrát denně/100 mg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 80 % (inhibice UGT)	
ANTIISTAMINIKÁ (ANTAGONISTÉ H₂ HISTAMINOVÉHO RECEPTORU)		
Ranitidin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Ranitidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Ranitidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	
Ranitidin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Cimetidin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Cimetidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Cimetidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	
Cimetidin/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
CYTOTOXICKÁ LÉČIVA		
Kladribin/lamivudin	Interakce nebyly studovány. Lamivudin <i>in vitro</i> inhibuje intracelulární fosforylaci	Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).

	kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem.	
OPIOIDY		
Methadon/abakavir (40 až 90 mg jednou denně 14 dní/600 mg jednotlivá dávka, poté 600 mg dvakrát denně 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8). U většiny pacientů není potřeba úpravy dávky pravděpodobná, v některých případech však může být zapotřebí nová titrace methadonu.
Methadon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Methadon/zidovudin (30 až 90 mg jednou denně/200 mg každé 4 hodiny)	Zidovudin AUC ↑ 43 % Methadon AUC ↔	
RETINOIDY		
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/abakavir	Interakce nebyly studovány. Jsou možné interakce dané běžnou eliminací prostřednictvím alkoholdehydrogenázy.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
ANTIURATIKA		
Probenecid/abakavir	Interakce nebyly studovány.	K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8).
Probenecid/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Probenecid/zidovudin (500 mg čtyřikrát denně/2 mg/kg třikrát denně)	Zidovudin AUC ↑ 106 % (inhibice UGT)	
RŮZNÉ		
Ethanol/abakavir (0,7 g/kg jednotlivá dávka/600 mg jednotlivá dávka)	Abakavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ (inhibice alkoholdehydrogenázy)	Úprava dávky není nutná.
Ethanol/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Ethanol/zidovudin	Interakce nebyly studovány.	
Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudine	Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %	Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Trizivir s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit

		častější monitorování virové nálože HIV-1.
Riocigvát/abakavir	Riocigvát ↑ <i>In vitro</i> inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali kombinaci abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu (600 mg/50 mg/300 mg jednou denně) vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC _(0-∞) riocigvátu ve srovnání s historickou AUC _(0-∞) riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů.	Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu.

Zkratky: ↑ = zvýšení; ↓ = snížení; ↔ = žádná významná změna; AUC = plocha pod křivkou grafu koncentrace versus čas, C_{max} = maximální zaznamenaná koncentrace; CL/F = zdánlivá perorální clearance

Exacerbace anemie způsobená ribavirinem byla hlášena v případech, kdy byl zidovudin součástí režimu užívaného k léčbě HIV, přesný mechanismus však musí být ještě objasněn. Současné podávání ribavirinu a zidovudinu se nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika anemie (viz bod 4.4). Pokud je zidovudin součástí již stanoveného kombinovaného ART režimu, má být zváženo nahrazení zidovudinu jinou léčivou látkou. Toto je důležité zejména u pacientů s anamnézou anemie způsobené zidovudinem.

Současná léčba, zejména akutní terapie, s potenciálně nefrotoxickými nebo myelosupresivními léčivými přípravky (např. systémový pentamidin, dapson, pyrimethamin, kotrimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin a doxorubicin) může rovněž zvyšovat riziko nežádoucích reakcí na zidovudin (viz bod 4.8). Pokud je současná léčba přípravkem Trizivir s některým z uvedených přípravků nezbytná, musí být věnována zvláštní pozornost monitorování renálních funkcí a hematologických parametrů a, pokud je to nutné, dávka jednoho nebo více přípravků musí být snížena.

Omezené údaje z klinických studií nenaznačují významné zvýšení rizika nežádoucích reakcí na zidovudin v kombinaci s kotrimoxazolem (viz informace o interakcích lamivudinu a kotrimoxazolu výše), pentamidinem ve formě aerosolu, pyrimethaminem a acyklovirem v dávkách užívaných k profylaxi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen.

V současnosti bylo prokázáno, že použití zidovudinu u těhotných žen a jeho následující aplikace u novorozenců narozených těmto ženám snížily podíl případů maternálně-fetálního přenosu HIV. O aplikaci přípravku Trizivir v období těhotenství nejsou žádné údaje. Střední množství údajů získaných u těhotných žen užívajících kombinaci léčivých látek abakavir, lamivudin a zidovudin nepoukazuje na malformativní toxicitu (více než 300 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru). Velké množství údajů získaných u těhotných žen užívajících lamivudin nebo zidovudin nepoukazuje na malformativní toxicitu (více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru pro každou z obou léčivých látek, z nichž více než 2 000 zahrnovalo expozici kombinací lamivudinu a zidovudinu). Střední množství údajů (více než 600 výsledků expozice v prvním

trimestru) nepoukazuje na malformativní toxicitu abakaviru. Riziko vzniku malformací u lidí je nepravděpodobné, jak vyplývá ze zmíněného středního množství údajů.

Léčivé látky přípravku Trizivir mohou inhibovat replikaci buněčné DNA, v jedné studii se zvířaty bylo prokázáno, že zidovudin je transplacentární kancerogen a na zvířecích modelech byla prokázána kancerogenita abakaviru (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění není znám.

U pacientek infikovaných hepatitidou a zároveň léčených přípravkem obsahujícím lamivudin, jako je Trizivir, které v průběhu léčby otěhotní, musí být věnována pozornost možnosti opětovného propuknutí hepatitidy po vysazení lamivudinu.

Mitochondriální dysfunkce

Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

Kojení

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se vylučuje také do mateřského mléka.

Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje.

Po podání jednorázové dávky zidovudinu 200 mg ženám infikovaným HIV byly průměrné koncentrace zidovudinu podobné v mléce a séru.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že ani abakavir ani lamivudin ani zidovudin nemají vliv na fertilitu (viz bod 5.3). U mužů bylo prokázáno, že zidovudin neovlivňuje počet, morfologii ani motilitu spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při posuzování pacientovy způsobilosti k řízení vozidel nebo k obsluze strojů je třeba mít na zřeteli klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Trizivir.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Hlášené nežádoucí účinky se vyskytly při terapii onemocnění HIV abakavirem, lamivudinem a zidovudinem aplikovanými separátně i v kombinaci. Protože Trizivir obsahuje abakavir, lamivudin a zidovudin, lze předpokládat nežádoucí účinky související s těmito třemi léčivy.

Nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčiv v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě abakavirem, lamivudinem a zidovudinem, jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí reakce jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd

a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). Vyskytne-li se kterýkoli z těchto příznaků, je ovšem nutno věnovat zvláštní péči vyloučení možnosti hypersenzitivní reakce.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčivých látek, které jsou obsaženy v přípravku Trizivir.

Abakavir	Lamivudin	Zidovudin
DŮLEŽITÉ: údaje o hypersenzitivitě vůči abakaviru viz níže v odstavci „Popis vybraných nežádoucích účinků“		
Poruchy krve a lymfatického systému		
	<i>Méně časté:</i> neutropenie, anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie. <i>Velmi vzácné:</i> samostatná aplazie červených krvinek.	<i>Časté:</i> anemie, neutropenie a leukopenie. <i>Méně časté:</i> trombocytopenie a pancytopenie s hypoplazií kostní dřeně. <i>Vzácné:</i> samostatná aplazie červených krvinek. <i>Velmi vzácné:</i> aplastická anemie.
Poruchy imunitního systému		
<i>Časté:</i> hypersenzitivita.		
Poruchy metabolismu a výživy		
<i>Časté:</i> anorexie. <i>Velmi vzácné:</i> laktátová acidóza	<i>Velmi vzácné:</i> laktátová acidóza	<i>Vzácné:</i> anorexie, laktátová acidóza při absenci hypoxemie.
Psychiatrické poruchy		
		<i>Vzácné:</i> úzkost, deprese.
Poruchy nervového systému		
<i>Časté:</i> bolest hlavy.	<i>Časté:</i> bolest hlavy, nespavost. <i>Velmi vzácné:</i> periferní neuropatie (parestezie).	<i>Velmi časté:</i> bolest hlavy. <i>Časté:</i> závrať. <i>Vzácné:</i> nespavost, parestezie, somnolence, ztráta mentální bystrosti, křeče.
Srdeční poruchy		
		<i>Vzácné:</i> kardiomyopatie.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	<i>Časté:</i> kašel, nosní příznaky.	<i>Méně časté:</i> dyspnoe. <i>Vzácné:</i> kašel.
Gastrointestinální poruchy		

<i>Časté:</i> nauzea, zvracení, průjem. <i>Vzácné:</i> pankreatitida.	<i>Časté:</i> nauzea, zvracení, abdominální bolest, průjem. <i>Vzácné:</i> zvýšení hladin amyláz v séru, pankreatitida.	<i>Velmi časté:</i> nauzea. <i>Časté:</i> zvracení, abdominální bolest a průjem. <i>Méně časté:</i> flatulence. <i>Vzácné:</i> pigmentace ústní sliznice, změny vnímání chuti, nechutenství, pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest		
	<i>Méně časté:</i> přechodné vzestupy jaterních enzymů (AST, ALT). <i>Vzácné:</i> hepatitida.	<i>Časté:</i> vzestupy krevních hladin jaterních enzymů a bilirubinu. <i>Vzácné:</i> hepatální poruchy, jako těžká hepatomegalie se steatózou.
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
<i>Časté:</i> kožní vyrážka (bez systémových příznaků). <i>Velmi vzácné:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.	<i>Časté:</i> kožní vyrážka, alopecie.	<i>Méně časté:</i> kožní vyrážka a pruritus. <i>Vzácné:</i> pigmentace nehtů a kůže, kopřivka a pocení.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	<i>Časté:</i> artralgie, svalové poruchy. <i>Vzácné:</i> rhabdomyolýza.	<i>Časté:</i> myalgie. <i>Méně časté:</i> myopatie.
Poruchy ledvin a močových cest		
		<i>Vzácné:</i> časté močení.
Poruchy reprodukčního systému a prsu		
		<i>Vzácné:</i> gynekomastie.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
<i>Časté:</i> horečka, letargie, únava.	<i>Časté:</i> únava, malátnost, horečka.	<i>Časté:</i> malátnost. <i>Méně časté:</i> horečka, generalizovaná bolest a astenie. <i>Vzácné:</i> zimnice, bolest na hrudi a syndrom podobný chřipce.

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi vzácně byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravků obsahujících abakavir trvale ukončit.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita na abakavir

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích, nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené u alespoň 10 % pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	Vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	Dyspnoe, kašel , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	Horečka, letargie, malátnost , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe
<i>Neurologické/psychiatrické</i>	Bolest hlavy , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	Myalgie , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšení kreatininu, selhání ledvin

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků hypersenzitivity (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

Hematologické nežádoucí účinky u zidovudinu

Anemie, neutropenie a leukopenie se vyskytovaly častěji při vyšších dávkách (1 200-1 500 mg denně) a u pacientů s pokročilým onemocněním HIV (zejména u pacientů, kteří měli již před zahájením terapie zidovudinem slabou rezervu kostní dřeně) a obzvláště u pacientů s počtem buněk CD4 nižším než 100/mm³. Tyto případy si mohou vynutit redukci dávkování nebo zastavení terapie (viz bod 4.4). Při anemii mohou být nutné transfuze.

Výskyt neutropenie byl rovněž častější u pacientů vykazujících na počátku terapie zidovudinem nízký počet neutrofilů, nízké hodnoty hemoglobinu nebo nízké sérové hladiny vitamínu B₁₂.

Laktátová acidóza

Při užívání zidovudinu byly hlášeny případy laktátové acidózy, občas fatální, obvykle spojené se závažnou hepatomegalií a steatózou jater (viz bod 4.4).

Lipoatrofie

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Pacienty léčené přípravkem Trizivir je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Trizivir ukončit (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Trizivir jsou omezené zkušenosti. Po akutním předávkování abakavirem, zidovudinem nebo lamivudinem nebyly identifikovány žádné jiné specifické známky nebo příznaky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Dojde-li k předávkování, je nutno pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpurnou léčbu. Jelikož lamivudin je dialyzovatelný, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, i když to nebylo studováno. Zdá se, že hemodialýza a peritoneální dialýza mají jen omezený vliv na eliminaci zidovudinu, urychlují však eliminaci jeho glukuronidovaného metabolitu. Zda lze hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou odstranit abakavir, není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Antivirotika pro celkové podání, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR04

Mechanismus účinku

Abakavir, lamivudin i zidovudin jsou nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) a jsou silně účinnými selektivními inhibitory HIV-1 a HIV-2. Všechna tato tři léčiva jsou postupně metabolizována intracelulárními kinázami na odpovídající 5'-trifosfát (TP). Lamivudin-TP, karbovir-TP (aktivní trifosfátová forma abakaviru) a zidovudin-TP jsou substráty a kompetitivními inhibitory HIV-reverzní transkriptázy (RT). Hlavní protivirová účinnost těchto léčiv ovšem spočívá

v inkorporaci jejich monofosfátové formy do řetězce virové DNA, což vede k ukončení tohoto řetězce. Trifosfátové formy abakaviru, lamivudinu a zidovudinu vykazují významně nižší afinitu k DNA-polymerázám hostitelských buněk.

In vitro nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a nevirapin). *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek zidovudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: didanosin a interferon-alfa). Antivirový účinek abakaviru v buněčné kultuře nebyl antagonizován kombinací s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, stavudinem nebo tenofovirem, s nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem, nebo s inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

Rezistence *in vitro*

Při rezistenci HIV-1 k lamivudinu dochází ke změně aminokyseliny M184I, nebo mnohem častěji M184V, v blízkosti aktivního místa virové RT.

In vitro byly vyselektovány izoláty HIV-1 rezistentní vůči abakaviru, jež se vyznačují specifickými genotypovými změnami v oblasti kodonů RT (kodony M184V, K65R, L74V a Y115F). Virová rezistence vůči abakaviru se *in vitro* vyvíjí relativně pomalu, neboť ke klinicky relevantnímu vzestupu EC₅₀ ve srovnání s divokým typem viru dojde pouze v důsledku mnohonásobných mutací.

Rezistence *in vivo* (léčba pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky)

M184V nebo M184I varianty vznikají u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirotiky v režimu obsahujícím lamivudin. U většiny pacientů s virologickým selháním při režimu obsahujícím abakavir v pilotní klinické studii s přípravkem Combivir (fixní kombinace lamivudinu a zidovudinu) buď ke změnám původních hodnot v souvislosti s NRTI nedošlo (15 %), nebo došlo pouze k selekcím M184V nebo M184I (78 %). Celková selekční četnost výskytu M184V nebo M184I byla vysoká (85 %) a selekce L74V, K65R a Y115F nebyla pozorována (viz tabulka). Mutace thymidinových analogů (TAM), které jsou vyvolány zidovudinem, byly rovněž nalezeny (8 %).

Léčba	Abakavir + Combivir
Počet jednotlivců	282
Počet virologických selhání	43
Počet genotypů dostávajících léčbu	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs¹	3 (8 %)
¹ : počet pacientů s ≥ 1 TAMs	

TAM mohou být selektovány, když jsou thymidinové analogy spojovány s abakavirem. V jedné metaanalýze šesti klinických studií se TAM neobjevily v režimu obsahujícím abakavir bez zidovudinu (0/127), ale objevily se v režimu obsahujícím abakavir a thymidinový analog zidovudin (22/86; 26 %). Kromě toho, selekce L74V a K65R byla snížena, když byl současně podáván ZDV (K65R: bez ZDV: 13/127, 10 %; se ZDV: 1/86, 1 %; L74V. bez ZDV: 51/127, 40 %; se ZDV: 2/86, 2 %).

Rezistence *in vivo* (léčba pacientů již léčených antiretrovirotiky)

M184V nebo M184I varianty se vyskytují u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirotiky v režimu obsahujícím lamivudin a tyto varianty vedou k vysokému stupni rezistence na lamivudin. Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě

nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek. Podobně, přítomnost TAM vede k rezistenci k ZDV.

Klinicky signifikantní snížení citlivosti na abakavir bylo prokázáno u klinických izolátů od pacientů s nekontrolovanou virovou replikací, kteří byli předtím léčeni jinými nukleosidovými inhibitory a jsou na ně rezistentní. Metaanalýza pěti klinických studií, kde ABC byl přidán pro intenzivnější léčbu u 166 jednotlivců, 123 (74 %) mělo M184V/I, 50 (30 %) mělo T215Y/F, 45 (27 %) mělo M41L, 30 (18 %) mělo K70R a 25 (15 %) mělo D67N. K65R se nevyskytl a u L74V a Y115F byly méně časté (≤ 3 %). Logistické regresní modelování předpovědní hodnoty pro genotyp (modifikováno pro výchozí plazmatické hladiny HIV-1 RNA [vRNA], počet buněk CD4+, počet a trvání dřívějších antiretrovirových terapií) prokázalo, že výskyt 3 nebo více mutací souvisejících s rezistencí k NRTI, souvisel se snížením odpovědi ve 4. týdnu ($p = 0,015$) nebo 4 nebo více mutacemi v mediánu 24. týdne ($p \leq 0,012$). Navíc, 69. inzerční komplex nebo Q151M mutace, obvykle nalezené v kombinaci s A62V, V75I, F77L a F116Y, zapříčiňují vysoký stupeň rezistence vůči abakaviru.

Výchozí mutace reverzní transkriptázy	4. týden (n = 166)		
	n	medián změn vRNA (log ₁₀ c/ml)	Procenta s < 400 kopiemi/ml vRNA
Žádné	15	-0,96	40 %
samotné M184V	75	-0,74	64 %
kterákoliv mutace NRTI	82	-0,72	65 %
kterékoliv dvě mutace související s NRTI	22	-0,82	32 %
kterékoliv tři mutace související s NRTI	19	-0,30	5 %
kterékoliv čtyři nebo více mutací souvisejících s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypová rezistence a zkřížená rezistence

Podmínkou fenotypové rezistence vůči abakaviru je výskyt M184V spolu s alespoň jednou mutací selektovanou abakavirem nebo M184V s mnohočetnými TAM. Fenotypová zkřížená rezistence vůči jiným NRTI pouze s mutací M184V nebo pouze s mutací M184I je omezená. Zidovudin, didanosin, stavudin a tenofovir si zachovávají své antiretrovirové účinky proti takovým variantám HIV-1. Přítomnost M184V s K65R vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, tenofovirem, didanosinem a lamivudinem, a M184V s L74V vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, didanosinem a lamivudinem. Přítomnost M184V s Y115F vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem a lamivudinem. Aby bylo podávání abakaviru účelné, je vhodné se při jeho podávání řídit v současnosti doporučenými algoritmy rezistence.

Zkřížená rezistence mezi abakavirem, lamivudinem nebo zidovudinem a antiretrovirovými jiných tříd, jako např. PI nebo NNRTI je nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Jedna randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie porovnávala kombinaci abakaviru, lamivudinu a zidovudinu s kombinací indinaviru, lamivudinu a zidovudinu v terapii pacientů předtím neléčených antiretrovirovými. Z důvodu vysokého podílu pacientů předčasně ukončivších účast ve studii (do 48. týdne přestalo randomizovaně přidělenou terapii užívat 42 % pacientů) nelze učinit definitivní závěr stran ekvivalence obou terapeutických režimů ke 48. týdnu. Třebaže mezi režimy obsahujícími abakavir a indinavir byl pozorován podobný protivirový efekt, pokud jde o podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží [≤ 400 kopií/ml; při analýze „intention to treat“ (ITT) (tj. analýze všech randomizovaných subjektů) 47 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 49 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující

indinavir; při analýze „as treated“ (AT) (tj. analýze skutečně odléčených subjektů) 86 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 94 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir], výsledky favorizovaly kombinaci s indinavirem, obzvláště v subpopulaci pacientů s vysokou virovou zátěží (s výchozí hodnotou > 100 000 kopií/ml; při analýze ITT 46 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 55 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze AT 84 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 93 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir).

ACTG5095 byla randomizovaná (1:1:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 1 147 HIV infikovaných dospělých pacientů, kteří neměli zkušenost s předchozí antivirovou léčbou, srovnávající 3 režimy: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV proti ZDV/3TC/ABC. Po střední době sledování trvající 32 týdnů trojkombinační léčba třemi nukleosidy ZDV/3TC/ABC prokázala, že je virologicky slabší než zbývající 2 režimy bez ohledu na úvodní hodnoty virologické nálože (< nebo > 100 000 kopií/ml) s 26 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/ABC, 16 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/EFV a 13 % ve skupině se 4 přípravky, u nichž byla léčba klasifikována jako virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml). Ve 48. týdnu byl poměr jednotlivců s HIV RNA < 50 kopií/ml 63 % u ZDV/3TC/ABC, 80 % u ZDV/3TC/EFV a 86 % u ZDV/3TC/ABC/EFV. Výbor monitorující bezpečnost studie ukončil léčbu ZDV/3TC/ABC v tomto období pro vyšší poměr pacientů s virologickým selháním. Zbývající skupiny pokračovaly jako zaslepené. Po 144týdenní střední době sledování byla léčba u 25 % jednotlivců ve skupině léčené ZDV/3TC/ABC/EFV a u 26 % ve skupině léčené ZDV/3TC/EFV považována za virologické selhání. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v délce období k prvnímu virologickému selhání ($p = 0,73$, log-rank test). V této studii nevedlo přidání ABC k ZDV/3TC/EFV k významnému zlepšení účinnosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml)	32 týdnů	26 %	16 %	13 %
	144 týdnů	-	26 %	25 %
Virologický úspěch (48 týdnů HIV RNA < 50 kopií/ml)		63 %	80 %	86 %

U pacientů předtím neléčených antiretrovirovými léky byl v malé probíhající otevřené pilotní studii podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží (< 400 kopií/ml) po 24 týdnech léčby kombinací abakaviru, lamivudinu, zidovudinu a efavirenzu přibližně 90 %, přičemž 80 % mělo < 50 kopií/ml.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Trizivir u pacientů po intenzivní předchozí antiretrovirové terapii, u pacientů po selhání jiné terapie ani u pacientů s pokročilou nemocí (< 50 buněk CD4/mm³).

Stupeň přínosu této nukleosidové kombinace u pacientů po intenzivní předchozí antiretrovirové terapii bude záviset na povaze a trvání předchozí terapie, která mohla vyselektovat varianty HIV-1 se zkříženou rezistencí vůči abakaviru, lamivudinu nebo zidovudinu.

Dosud nejsou dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Trizivir při jeho současné aplikaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo s inhibitory proteázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Abakavir, lamivudin a zidovudin jsou po perorálním podání rychle a dobře absorbovány z gastrointestinálního traktu. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání činí u dospělých kolem 83 % u abakaviru, 80 až 85 % u lamivudinu a 60 až 70 % u zidovudinu.

Ve farmakokinetické studii u pacientů infikovaných HIV-1 byly farmakokinetické parametry abakaviru, lamivudinu a zidovudinu v ustáleném stavu podobné, když byl podáván samotný přípravek Trizivir, jako když byly podávány tablety obsahující kombinaci lamivudin/zidovudin současně s tabletami obsahujícími abakavir, a rovněž podobné hodnotám získaným v bioekvivalenční studii přípravku Trizivir u zdravých dobrovolníků.

V bioekvivalenční studii byl porovnán Trizivir se současně užívanými tabletami s 300 mg abakaviru, 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu. Studován byl i efekt potravy na rychlost a rozsah absorpce. Bylo prokázáno, že Trizivir je bioekvivalentní současně užitým separátním tabletám s 300 mg abakaviru, 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu, pokud jde o $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} . Potrava snížila rychlost absorpce přípravku Trizivir [mírný pokles C_{max} (v průměru o 18-32 %) a mírné prodloužení t_{max} (přibližně o 1 hodinu)], nikoli však rozsah absorpce ($AUC_{0-\infty}$). Tyto změny se nepokládají za klinicky významné a při podávání přípravku Trizivir není třeba doporučovat žádná omezení týkající se příjmu potravy.

Při terapeutické dávce (jedna tableta Triziviru dvakrát denně) u pacientů činí průměrný (CV) ustálený stav C_{max} abakaviru 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), lamivudinu 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) a zidovudinu 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %) v plazmě. Odpovídající hodnota C_{min} nemusí být stanovena pro abakavir a je 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) u lamivudinu a 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %) u zidovudinu. Průměrné hodnoty AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin u abakaviru, lamivudinu a zidovudinu jsou 6,39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %), 5,73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %) a 1,50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (47 %).

Při současném podání zidovudinu a lamivudinu byl pozorován mírný (28%) vzestup C_{max} zidovudinu, ale bez významné změny celkové expozice (AUC). Zidovudin neměl vliv na farmakokinetiku lamivudinu. Pokud jde o abakavir, byl pozorován jeho efekt na zidovudin (pokles C_{max} o 20 %) i na lamivudin (pokles C_{max} o 35 %).

Distribuce

Ve studiích s nitrožilním podáním byly zjištěny tyto průměrné hodnoty zdánlivého distribučního objemu: u abakaviru 0,8 l/kg, u lamivudinu 1,3 l/kg a u zidovudinu 1,6 l/kg. Lamivudin jeví v celém rozmezí terapeutických dávek lineární farmakokinetiku a vyznačuje se omezenou vazbou na hlavní plazmatický protein albumin (< 36 % na sérový albumin *in vitro*). Zidovudin se na plazmatické proteiny váže z 34 až 38 %. Studie vazby na plazmatické proteiny *in vitro* svědčí o tom, že abakavir se váže na lidské plazmatické proteiny v terapeutických koncentracích jen malou až střední měrou (~ 49 %). To nasvědčuje malé pravděpodobnosti lékových interakcí mechanismem vytěšňování z vazby na plazmatické proteiny.

Interakce spojené s vytěšňováním z vazebných míst se u přípravku Trizivir nepředpokládají.

Získané údaje prokazují, že abakavir, lamivudin a zidovudin pronikají do centrálního nervového systému (CNS) a dostávají se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrné poměry koncentrací v MMM/v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byly u lamivudinu přibližně 0,12 a u zidovudinu přibližně 0,5. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti však nejsou známy.

Studie s abakavirem prokazují, že poměr MMM k plazmatické AUC leží mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty maximálních koncentrací po aplikaci 600 mg abakaviru dvakrát denně jsou devětkrát vyšší než IC_{50} abakaviru 0,08 $\mu\text{g/ml}$ neboli 0,26 μM .

Biotransformace

Metabolismus je podružnou cestou eliminace lamivudinu. Lamivudin je z krevní plazmy odstraňován převážně renální exkrecí v metabolicky intaktní formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí s lamivudinem je vzhledem k malému rozsahu jeho hepatální biotransformace (5 až 10 %) a vzhledem k jeho nevelké vazbě na plazmatické proteiny nízká.

Hlavním metabolitem zidovudinu jak v plazmě, tak v moči je jeho 5'-glukuronid, který představuje přibližně 50 až 80 % podané dávky eliminované renální exkrecí. Po nitrožilním podání zidovudinu byl jako jeho metabolit identifikován 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT).

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž v nezměněné formě se renálně vylučují méně než 2 % podané dávky. Hlavními metabolickými cestami u člověka jsou cesty alkoholdehydrogenázou za vzniku 5'-karboxylové kyseliny a glukuronidace za vzniku 5'-glukuronidu. Těmito cestami se vylučuje močí kolem 66 % podané dávky.

Eliminace

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 18 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní podíl (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 50 ml/min je nezbytná redukce dávkování (viz bod 4.2).

Ve studiích, v nichž byl nitrožilně podáván zidovudin, činil jeho průměrný terminální plazmatický poločas 1,1 hodiny a průměrná systémová clearance byla 1,6 l/h/kg. Renální clearance zidovudinu se odhaduje na 0,34 l/h/kg, což svědčí o glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci ledvinami. U pacientů s pokročilým renálním selháním jsou koncentrace zidovudinu zvýšeny.

Průměrný eliminační poločas abakaviru je kolem 1,5 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách 300 mg abakaviru dvakrát denně nedochází k významné kumulaci léčiva. Abakavir je eliminován hepatálním metabolismem s následnou exkrecí metabolitů primárně renální cestou. Močí se ve formě metabolitů a intaktního abakaviru vyloučí kolem 83 % podané dávky, zbytek se vyloučí stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje byly získány pro abakavir, lamivudin a zidovudin jednotlivě. Omezené údaje od pacientů s jaterní cirhózou svědčí o tom, že následkem snížené glukuronidace může u pacientů s poruchou funkce jater docházet ke kumulaci zidovudinu. Údaje získané od pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že hepatální dysfunkce nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu.

Abakavir je primárně metabolizován játry. Byly provedeny studie farmakokinetiky abakaviru u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) při podávání jednorázové dávky 600 mg; medián (rozpětí) hodnoty AUC bylo 24,1 (10,4 až 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Výsledky ukázaly, že AUC abakaviru byla průměrně (90% CI) zvýšená 1,89krát (1,32; 2,70) a eliminační poločas 1,58krát (1,22; 2,04). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není možné doporučit vhodné snížení dávky pro značné rozdíly v expozici abakavirem. Na základě údajů získaných pro abakavir nelze Trizivir doporučit u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 5 až 7 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní podíl (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu.

Ve studiích, v nichž byl nitrožilně podáván zidovudin, činil jeho průměrný terminální plazmatický poločas 1,1 hodiny a průměrná systémová clearance byla 1,6 l/h/kg. Renální clearance zidovudinu se odhaduje na 0,34 l/h/kg, což svědčí o glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci ledvinami. U pacientů s pokročilým renálním selháním jsou koncentrace zidovudinu zvýšeny.

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž ve formě intaktního léčiva se močí vylučují méně než 2 % podaného množství. Farmakokinetika abakaviru u pacientů s terminálním selháním ledvin je podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin, a porucha funkce ledvin proto nevyžaduje redukcí dávkování.

Protože může být nutná úprava dávkování lamivudinu a zidovudinu, doporučuje se, aby léčba pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (s clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) byla vedena samostatnými přípravky abakaviru, lamivudinu a zidovudinu. U pacientů s terminálním selháním ledvin je Trizivir kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje od pacientů starších 65 roků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje o aplikaci kombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu u zvířat nejsou k dispozici. Klinicky relevantními toxickými účinky těchto tří léčivých látek v kombinaci jsou anemie, neutropenie a leukopenie.

Mutagenita a kancerogenita

Abakavir, lamivudin ani zidovudin nejsou mutagení v testech na bakteriích, ovšem, podobně jako jiné nukleosidové analogy, inhibují replikaci buněčné DNA *in vitro* v savčích testech, jako je test myšího lymfomu.

Lamivudin nevykázal genotoxickou aktivitu *in vivo* ani v dávkách, kterými bylo dosaženo plazmatických koncentrací až 40-50krát vyšších, než jsou klinické plazmatické hladiny. Zidovudin vykázal klastogenní účinky po opakovaných perorálních dávkách v mikronukleárních testech u myší a potkanů. Byly rovněž pozorovány větší počty chromosomálních zlomů v lymfocytech periferní krve pacientů trpících AIDS a léčených zidovudinem.

Pilotní studie prokázala, že zidovudin je začleněn do DNA jádra leukocytů u dospělých, včetně těhotných žen, kteří užívají zidovudin k léčbě HIV-1 infekce nebo k prevenci přenosu viru z matky na dítě. Zidovudin byl rovněž začleněn do DNA z leukocytů pupečnickové krve u kojenců matek léčených zidovudinem. Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní humánní. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových DNA analogů, měl vyšší úroveň jejich včlenění do mnohočetných fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinický význam těchto nálezů není jasný.

Abakavir má ve vysokých testovaných koncentracích jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromosomů, a proto je u člověka nutno zvažovat poměr mezi všemi potenciálními riziky a očekávanými přínosy léčby.

Kancerogenní potenciál kombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu nebyl testován. Perorálně podávaný lamivudin v dlouhodobých studiích na kancerogenitu u potkanů a u myší nevykázal kancerogenní potenciál. Ve studiích na kancerogenitu perorálně podávaného zidovudinu u myší a potkanů byly pozorovány pozdní vaginální epiteliální tumory. Následná intravaginální studie na karcinogenitu potvrdila hypotézu, že vaginální tumory byly následkem dlouhodobé lokální expozice hlodavčího vaginálního epitelu vysokým koncentracím metabolicky nezměněného zidovudinu v moči. U jedinců obou pohlaví obou zvířecích druhů nebyly pozorovány žádné další tumory související se zidovudinem.

Dále byly uskutečněny dvě studie na transplacentární kancerogenitu u myší. V jedné studii, provedené v US National Cancer Institute, byl zidovudin aplikován v maximálních snášených dávkách březím myším od 12. do 18. dne gestace. U jejich potomků, kteří byli exponováni nejvyšším dávkám

(420 mg/kg březí tělesné hmotnosti), byl jeden rok po narození zjištěn zvýšený výskyt tumorů plic, jater a samičího rozmnožovacího ústrojí.

Ve druhé studii byl myším podáván zidovudin v dávkách až 40 mg/kg po dobu 24 měsíců, přičemž expozice byla zahájena prenatálně v 10. dnu gestace. Nálezy související s léčivem byly omezeny na pozdní vaginální epiteliální tumory, jejichž pozorovaná četnost výskytu i doba jejich vzniku byly podobné jako ve standardní studii na kancerogenitu perorálního zidovudinu. Tato druhá studie tedy nepotvrdila, že by zidovudin působil jako transplacentární kancerogen.

Dospělo se k závěru, že vzestup výskytu tumorů v první studii na transplacentární kancerogenitu představuje hypotetické riziko, které by mělo být zvažováno proti prokázanému terapeutickému přínosu. Studie kancerogenity s perorálně podávaným abakavirem myším a potkanům ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. Vyskytly se maligní nádory na předkožce glans penis samečků a u samicěk v oblasti clitoris, u potkaních samečků ve štítné žláze a u samicěk v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru, 330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům. Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myši při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myši a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby.

Zatímco klinický význam těchto zjištění není znám, tato data naznačují, že možný klinický přínos převažuje nad rizikem kancerogenity u lidí.

Toxicita opakovaného dávkování

U abakaviru bylo v toxikologických studiích prokázáno, že zvyšuje hmotnost jater u potkanů a opic. Klinický význam tohoto nálezu není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných v játrech biotransformovaných léčiv.

Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání přípravku s abakavirem po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se sedminásobkem až dvacetičtyřnásobkem předpokládané systémové expozice u lidí. Klinická závažnost tohoto nálezu není stanovena.

Reprodukční toxikologie

Lamivudin ve studiích na zvířatech nebyl teratogenní, ale u králíků se při relativně nízkých systémových expozicích, srovnatelných se systémovými expozičními úrovněmi dosahovanými u lidí, projevil vzestup časně embryonální letality. U potkanů nebyl podobný efekt pozorován ani při velmi vysoké systémové expozici.

Zidovudin měl podobný efekt u obou zvířecích druhů, ale jen při velmi vysokých systémových expozicích. Podávání zidovudinu březím potkaním samicím během organogeneze mělo při dávkách toxických pro matku za následek zvýšený výskyt malformací, při nižších dávkách však nebyly pozorovány známky fetálních abnormalit.

Pokud jde o abakavir, byla zjištěna jeho embryonální a fetální toxicita u potkanů, nikoli však u králíků. Příslušné nálezy zahrnovaly sníženou fetální tělesnou hmotnost, fetální edém a vzestup odchylek a malformací skeletu, časných intrauterinních úmrtí a mrtvě narozených. Z titulu této embryofetální toxicity nelze učinit závěr o teratogenním potenciálu abakaviru.

Studie fertility u potkanů prokázala, že abakavir nemá vliv na samčí ani samičí fertilitu. Podobně ani lamivudin ani zidovudin neměly efekt na fertilitu. U mužů nebylo prokázáno, že by zidovudin nežádoucím způsobem ovlivňoval počet, morfologii nebo motilitu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza,
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

potahová soustava Opadry 03B11434 zelená obsahující: hypromelosu, oxid titaničitý, makrogol,
hlinitý lak indigokarmínu, žlutý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Trizivir je dostupný v baleních s neprůhlednými PCTFE/PVC-Al blistry nebo PVC/PCTFE/PVC-Al/papír blistry zabezpečenými proti otevření dětmi, která obsahují 60 tablet, nebo v HDPE lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/156/002 – neprůhledný bílý blister PCTFE/PVC-Al (60 tablet)

EU/1/00/156/003 – lahev (60 tablet)

EU/1/00/156/004 – blister zabezpečený proti otevření dětmi PVC/PCTFE/PVC-Al/papír (60 tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. prosince 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 29. listopadu 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

30/06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>