

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	13357 / 13.06.06
697/22.05.06	<i>Мерис</i>

1. Търговско име на лекарствения продукт

TRIZIVIR film-coated tablets
ТРИЗИВИР филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

Една филмирана таблетка съдържа 300 mg abacavir под формата на abacavir sulfate, 150 mg lamivudine и 300 mg zidovudine.

За помощните вещества виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки филмирани.

Таблетките са капсуловидни, синьозелени на цвят и с надпис "GX LL1" от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Trizivir е показан за лечение на възрастни пациенти, инфектирани с вирус HIV. Тази фиксирана комбинация замества трите съставки (abacavir, lamivudine и zidovudine), прилагани поотделно в подобни дозировки. Препоръчва се лечението да започне с abacavir, lamivudine и zidovudine поотделно за първите 6 - 8 седмици (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предпазни мерки при употреба). Изборът на тази стабилна комбинация трябва да се основава не само на потенциалните критерии за придържане към лечението, а основно на очакваните ефикасност и риск, свързани с трите нуклеозидни аналози.

Данните за ползата от лечението с Trizivir основно се базират на резултати от проучвания, включващи лечение на нелекувани пациенти или пациенти, с непрогресиращо заболяване и лекувани непродължително с антиретровирусни продукти. При пациенти с високо вирусно натоварване (>100 000 copies/ml) изборът на терапия изисква специално обсъждане (виж 5.1).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Лечението с Trizivir трябва да бъде предписано от лекар с опит в контрола и лечението на HIV инфекцията.

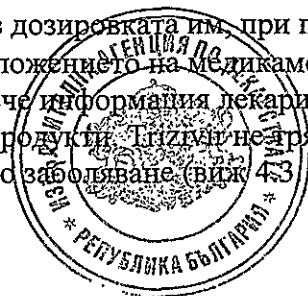
Препоръчителната доза Trizivir за възрастни (на и над 18 г.) е една таблетка два пъти дневно.

Trizivir може да се приема по време или извън прием на храна.

В случай, че се налага прекратяване на лечението с някое от лекарствените вещества в Trizivir или е необходимо намаляване на дозата, могат да се прилагат продуктите, съдържащи abacavir, lamivudine и zidovudine поотделно.

Увреждане на бъбречната функция:

При пациенти с бъбречна дисфункция не е необходима промяна в дозировката на abacavir. При такива пациенти, обаче, се увеличават концентрациите на lamivudine и zidovudine поради намаления клирънс. Тъй като това може да наложи промяна в дозировката им, при пациенти с намалена бъбречна функция (≤ 50 ml/min) се препоръчва приложението на медикаменти, съдържащи abacavir, lamivudine и zidovudine поотделно. Повече информация лекарите могат да потърсят в кратките характеристики на тези лекарствени продукти. Trizivir не трябва да бъде прилаган при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване (виж 4.3 и 5.2).



Увреждане на чернодробната функция:

Trizivir е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (виж 4.3. и 5.2).

Пациенти на възраст над 65 години:

Понастоящем няма данни за фармакокинетиката на Trizivir при тези пациенти.

Необходимо е специално внимание при приложението на лекарствения продукт в тази възрастова група поради свързаните с възрастта промени - намаляване на бъбречната функция и промени в хематологичните показатели.

Промяна в дозировката при пациенти с хематологични нежелани реакции:

При стойности на хемоглобина под 9 g/dl или 5,59 mmol/l, или брой на неутрофилите под $1,0 \times 10^9/l$, може да се наложи промяна в дозировката на zidovudine (виж 4.3. и 4.4). Тъй като промяната в дозировката на Trizivir е невъзможна, трябва да бъдат използвани медикаменти, съдържащи abacavir, lamivudine и zidovudine поотделно. Повече информация лекарите могат да потърсят в кратките характеристики на тези лекарствени продукти.

4.3. Противопоказания

Trizivir е противопоказан при пациенти с проявена свръхчувствителност към abacavir, lamivudine или zidovudine, или към някоя от съставките на лекарствения продукт. Виж **ОГРАДЕНАТА ИНФОРМАЦИЯ ЗА РЕАКЦИИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ** в 4.4. (Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба) и 4.8. (Нежелани лекарствени реакции).

Trizivir е противопоказан при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване.

Trizivir е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане.

Поради лекарственото вещество zidovudine, Trizivir е противопоказан при пациенти с абнормно малък брой на неутрофилите ($< 0,75 \times 10^9/l$) или абнормно ниски стойности на хемоглобина ($< 7,5$ g/dl или 4,65 mmol/l) (виж 4.4.).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

В този раздел са включени специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, отнасящи се за abacavir, lamivudine и zidovudine. Няма допълнителни предпазни мерки или предупреждения, свързани с комбинацията Trizivir.

Реакции на свръхчувствителност (виж и раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции):

Приблизително 5 % от пациентите, приемали abacavir (лекарствено вещество и в продукта Ziagen), са развили реакция на свръхчувствителност. В някои от тези случаи реакцията е била животозастрашаваща и е довела до фатален изход, въпреки предприетите предпазни мерки.

• Описание

Реакциите на свръхчувствителност се характеризират със симптоматика, показваща полиорганни поражения. Повишена температура и/или кожен обрив се наблюдават в почти всички случаи.

Други симптоми могат да бъдат от страна на респираторния тракт - като например диспнея, болки в гърлото, кашлица и патологични находки при рентгенография на гръден кош (главно инфилтрати, които могат да бъдат локализирани); от страна на гастроинтестиналния тракт - гадене, повръщане, диария или коремна болка. **Те може да насочат клинициста към неправилна диагноза като заболяване на дихателните пътища (пневмония, бронхит,**



фарингит) или гастроентерит. Други често наблюдавани симптоми на реакция на свръхчувствителност могат да включват летаргия или неразположение, както и мускулно-скелетни оплаквания (миалгия, в редки случаи миолиза, артралгия).

Симптоматиката, свързана с тази реакция на свръхчувствителност, се влошава при продължаване на лечението и може да се окаже животозастрашаваща. Симптомите обикновено отзвучават след преустановяване приема на abacavir

• Лечение

Обикновено реакциите на свръхчувствителност се проявяват през първите 6 седмици на лечението с abacavir. Такива реакции, обаче, **могат да се появят по всяко време през периода на лечение.** Пациентите трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение, особено през първите два месеца от лечението с Trizivir и да се консултират с лекар на всеки две седмици.

Пациентите с диагноза за реакция на свръхчувствителност по време на лечението **ТРЯБВА да преустановят приема на Trizivir незабавно.**

Никога НЕ ТРЯБВА да се започва отново лечение с Trizivir или с всеки друг, лекарствен продукт, съдържащ abacavir, (напр. Kivexa, Ziagen), ако то веднъж е прекратено поради проявена свръхчувствителност. Възобновяване на лечението ще доведе до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява симптомите обикновено са по-тежко изявени. Възможно е да се развие животозастрашаваща хипотония, последвана от летален изход.

За да се избегне късното поставяне на диагнозата и да се сведе до минимум риска от животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност, лечението с Trizivir трябва да бъде преустановено, в случай че реакцията на свръхчувствителност не може да се изключи напълно, дори при възможност за друга диагноза (заболяване на дихателната система, грипозно заболяване, гастроентерит или реакция към друго лекарство).

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, започващи терапия с Trizivir, които приемат едновременно други продукти, причиняващи кожна токсичност (например, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза). Това е необходимо, защото е трудно да се отдиференцират кожни обриви вследствие употребата на тези продукти от реакции на свръхчувствителност, свързани с abacavir.



- **Лечение след прекъсване на приема на Trizivir**

В случай че приемът на Trizivir е бил преустановен поради някаква причина и се разглежда въпроса за възобновяване на лечението, причината за прекъсването трябва да бъде точно установена, за да се прецени дали пациентът е имал прояви на свръхчувствителност преди прекъсването. **При положение че не може да се изключи реакцията на свръхчувствителност, не трябва да се започва отново прием на Trizivir или който и да е друг продукт, съдържащ abacavir (напр. Kivexa, Ziagen).**

- **При възобновяване приема на abacavir от пациенти, които преди преустановяването му са проявили само един от съществените симптоми на свръхчувствителност (кожен обрив, повишена температура, стомашночревна или респираторна симптоматика, както и общо неразположение и летаргия) се наблюдава бързонастъпваща реакция на свръхчувствителност, включително животозастрашаващо състояние. В много редки случаи се съобщават реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които възобновяват лечението, но **не са имали предхождащи прояви на реакцията на свръхчувствителност**. И при двата случая ако се вземе решение за възобновяване на приема на Trizivir, пациентът трябва да бъде поставен при условия, позволяващи незабавна медицинска помощ**
- **Съществена информация за пациента**

Специалистите, които предписват Trizivir, трябва да се уверят, че пациентите са напълно информирани за реакцията на свръхчувствителност, както следва:

- Трябва да е известно на пациентите, че съществува вероятност за развитие на реакция на свръхчувствителност към abacavir, която може да доведе до опасни за живота реакции или смърт.
- При проява на симптоми на свръхчувствителност пациентите **ТРЯБВА НЕЗАБАВНО да се обърнат към лекуващия лекар.**
- На пациентите със свръхчувствителност към abacavir трябва да бъде напомнено никога да не приемат Trizivir или който и да е друг продукт, съдържащ abacavir (напр. Kivexa, Ziagen).
- За да се избегне възобновяване на терапията с Trizivir при проявена реакция на свръхчувствителност, пациентът трябва да върне останалото неупотребено количество таблетки според местните изисквания и да потърси съвет от лекуващия лекар или от фармацевт .
- Пациентите, които поради някаква причина са преустановили приема на Trizivir, и по-специално, ако причината е била възможна реакция на свръхчувствителност или заболяване, трябва да бъдат посъветвани да се обръщат към лекаря преди сами да са възобновили терапията.
- Пациентът трябва да бъде информиран за важността на редовния прием на Trizivir.
- На всеки пациент трябва да се напомни да прочете внимателно листовката, приложена към всяка опаковка. В опаковката също така е включена **“Медицинска карта за безопасност”**. Пациентът трябва да откъсне Медицинската карта за безопасност от картонената опаковка и да я носи винаги със себе си.



Лактатна ацидоза: При употреба на нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, обикновено комбинирана с хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастро-интестиналния тракт (гадене, повръщане или болки в корема), неспецифична отпадналост, загуба на апетит, загуба на тегло, симптоми от страна на дихателната система (бързо и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост). Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена с панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено се появява след няколко месеца на лечение.

При бързо повишаване стойностите на аминотрансферазите в серума, прогресираща хепатомегалия, симптоматична хиперлактатемия или метаболитна/лактатна ацидоза лечението с нуклеозидни аналози трябва да се спре. Необходимо е да се обърне специално внимание на пациенти (особено жени с наднормно тегло) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване или чернодробна стеатоза (включително някои лекарства и алкохол), приемащи нуклеозидни аналози. Специална рискова група са пациентите инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон.

Тези пациенти трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение.

Митохондриална дисфункция:

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и ненуклеозидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* или постнатално. Основните нежелани реакции, за които се съобщава са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са временни. Съобщавани са и някои къснопоявяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, абнормално поведение). Засега не е установено дали неврологичните нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или ненуклеозидни аналози, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания. Цялостно проучване за възможна митохондриална дисфункция в случай на съответни признаци и симптоми трябва да бъде направено. Тези заключения не променят настоящите национални препоръки за използване на противоретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

Липодистрофия:

Установено е, че комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици на това явление. Не е напълно установен и механизмът, по който се появява. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст, както и с фактори, определящи се от лекарствата, като по-голяма продължителност на противоретровирусното лечение и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва и оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар нагладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (виж раздел 4.8).

Хематологични нежелани реакции:

Анемия, неутропения и левкопения (обикновено вследствие на неутропения) може да се очакват да се появят при пациенти, приемащи zidovudine. Тези реакции се наблюдават по-



често при по-високи дозировки на zidovudine (1200-1500 mg/дневно) и при пациенти с беден костно-мозъчен резерв преди лечението, особено при напреднало HIV заболяване. Ето защо хематологичните параметри трябва да бъдат внимателно проследявани (виж.4.3.) при пациенти, лекувани с Trizivir. Тези хематологични реакции обикновено не се наблюдават при четири до шестседмична терапия. За пациенти с напреднало HIV заболяване обикновено се препоръчва кръвните изследвания да бъдат извършвани най-малко на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и най-малко веднъж месечно след това.

При пациенти с HIV заболяване в ранен стадий хематологичните реакции не са чести. В зависимост от цялостното състояние на пациента, кръвните изследвания могат да се правят по-рядко, например на всеки един до три месеца. При поява на тежка анемия или миелосупресия по време на лечението с Trizivir може да се наложи допълнителна промяна в дозировката на zidovudine. Такава промяна е необходима и при пациенти с компрометирана костно-мозъчна функция, например хемоглобин под 9 g/dl (5,59 mmol/l) или брой неутрофили под $1,0 \times 10^9/l$ (виж.4.2). Тъй като промяната в дозировката на Trizivir е невъзможна, трябва да бъдат използвани продуктите, съдържащи abacavir, lamivudine и zidovudine поотделно. Повече информация лекарите могат да потърсят в кратките характеристики на тези лекарствени продукти.

Панкреатит:

Има редки съобщения за панкреатит при пациенти, лекувани с abacavir, lamivudine и zidovudine. Не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка с тези лекарствени продукти или със съществуващото HIV заболяване. При поява на клинични симптоми или лабораторни отклонения, подсказващи диагноза панкреатит, лечението с Trizivir трябва да бъде преустановено незабавно.

Пациенти, инфектирани едновременно с вируса на Хепатит В:

При едновременна употреба на lamivudine за лечение на HIV и HBV, допълнителна информация за приложението на lamivudine при лечение на хепатит В е налична в кратката характеристика на лекарствения продукт Zeffix.

Няма данни за ефикасността и безопасността на Trizivir при пациенти със съпътстващо значително чернодробно увреждане. Trizivir е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (виж раздел 4.3).

При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана противоретровирусна терапия рискът за поява на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции е повишен. В случай на едновременно противовирусно лечение на хепатит В или С, прочетете и кратките характеристики на съответните лекарствени продукти.

Ако лечението с Trizivir бъде преустановено при пациенти, инфектирани едновременно с вируса на хепатит В, трябва да се има предвид периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и на маркерите за репликация на HBV, тъй като спирането на приема на lamivudine може да доведе до остро влошаване на хепатита (виж кратката характеристика на лекарствения продукт Zeffix).

При пациентите с вече съществуващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит, е установена повишена честота на патологични промени в чернодробната функция при комбинирана антиретровирусна терапия. Тези пациенти трябва да бъдат проследявани според стандартната практика и при данни за влошаване на чернодробното заболяване трябва да се помисли за прекъсване или спиране на лечението.

Деца и подрастващи:

Поради ограничените данни не се препоръчва приложение на Trizivir при деца или подрастващи. При тази група пациенти разпознаването на реакциите на свръхчувствителност е особено трудно.



Синдром на имунната реактивация (Immune Reactivation Syndrome):

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или отежняване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение.

Опортюнистични инфекции:

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Trizivir или всяка друга антиретровирусна терапия не лекува HIV инфекцията и че те не са предпазени от развитие на опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Ето защо пациентите трябва да останат под непрекъснато клинично наблюдение от лекари, с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Разни:

Пациентите трябва да бъдат информирани, че съществуващата антиретровирусна терапия, включително Trizivir, не предпазва от риска за предаване на HIV на други лица чрез сексуален контакт или кръвна контаминация. Трябва да бъде продължено предприемането на съответните предпазни мерки. Данните за ефикасност и безопасност на Trizivir, приеман едновременно с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или с протеазни инхибитори, засега са недостатъчни (вж.5.1).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Trizivir съдържа abacavir, lamivudine и zidovudine, поради което всички взаимодействия, установени при тези агенти могат да бъдат наблюдавани при Trizivir.

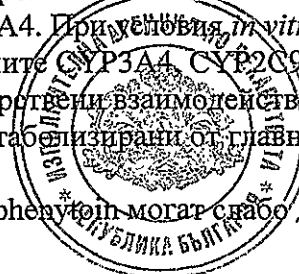
Вероятността от метаболитни взаимодействия с lamivudine е малка поради ограничения метаболизъм, слабото свързване с плазмените протеини и почти пълната бъбречна екскреция. Zidovudine се елиминира основно чрез чернодробна конюгация до неактивен глюкуронид. Лекарства със същия път на елиминиране могат да повлияят метаболизма на zidovudine. На база резултатите от проведените *in vitro* опити и известния път на метаболизиране на abacavir е установено, че възможността за конкурентни взаимодействия на abacavir с други лекарства за ензимната система P450 е малка. Резултатите от клинични изпитвания показват, че няма клинично значими взаимодействия между abacavir, zidovudine и lamivudine.

Изброените по-долу взаимодействия не трябва да се считат за изчерпателни, но са представителни за групите лекарства при употребата, на които е необходимо повишено внимание.

Взаимодействия с abacavir:

На база резултатите от проведените *in vitro* опити и известния път на метаболизиране на abacavir е установено, че възможността за конкурентни взаимодействия на abacavir с други лекарства за ензимната система P450 е малка. P450 играе малка роля в метаболизма на abacavir. Abacavir не инхибира метаболизма, медиран от CYP3A4. При условията *in vitro* в клинично релевантни концентрации abacavir не инхибира ензимите CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6. По тази причина съществува малка вероятност за лекарствени взаимодействия с антиретровирусни протеазни инхибитори и други лекарства, метаболизирани от главната ензимната система P450.

Мощни ензимни индуктори като rifampicin, phenobarbital и phenytoin могат слабо да



понижат плазмените концентрации на abacavir, поради влиянието си върху УДФ-глюкуронилтрансферазите.

Метаболизмът на abacavir се променя при едновременен прием с етанол, като площта под кривата (AUC) на abacavir се повишава с около 41 %. Тази промяна не се приема за клинично значима. Abacavir не повлиява метаболизма на етанол.

Ретиноидните съединения се елиминират от алкохолдеhidрогеназата. Взаимодействия с abacavir са възможни, но не са проучвани.

Едно фармакокинетично изпитване показва 35 % редукция на C_{max} и удължаване с 1 час на t_{max} за abacavir при едновременен прием на 600 mg abacavir два пъти дневно и methadone, но AUC остава непроменена. Измененията във фармакокинетиката на abacavir не се считат за клинично релевантни. В това изпитване abacavir повишава средния системен клирънс на метадон с 22%. Ето защо не може да бъде изключена индукция на ензимите, метаболизиращи лекарствата. Тъй като понякога може да се наложи повторно титриране на methadone, пациентите, лекувани с methadone и abacavir трябва да се проследяват за симптоми на отнемане, показващи субдозирание.

Взаимодействия с lamivudine:

Трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия с продукти, които се елиминират основно чрез активна секреция с участието на системата за катионен транспорт, напр. trimethoprim. Нуклеозидните аналози като zidovudine, didanosine и zalcitabine, и други лекарства като ranitidine и cimetidine се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с lamivudine.

Едновременният прием с trimethoprim/sulphamethoxazole 160 mg/800 mg, води до повишаване на серумните концентрации на lamivudine с 40 %, което се дължи на съставката trimethoprim. Sulphamethoxazole не взаимодейства с lamivudine. Не е необходима промяна в дозировката на lamivudine при запазена бъбречна функция (вж.4.2). Фармакокинетиката на trimethoprim и sulphamethoxazole не се променя от прием на lamivudine. Когато едновременното приложение на lamivudine с co-trimoxazole е оправдано, пациентите трябва да бъдат проследявани клинично. Едновременното приложение на Trizivir с co-trimoxazole във високи дози за лечение на пневмония, причинена от Pneumocystis carinii (PCP) и на токсоплазмоза трябва да се избягва.

Поради ограничените данни, едновременното приложение на lamivudine с интравенозен ganciclovir или foscarnet не се препоръчва.

Lamivudine може да инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на zalcitabine при едновременен прием на двата лекарствени продукта. Не се препоръчва едновременното приложение на Trizivir със zalcitabine.

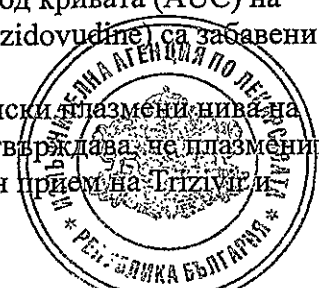
Тъй като метаболизмът на lamivudine не включва CYP 3A, взаимодействията с лекарства, метаболизиращи се от тази система (напр. протеазни инхибитори и нуклеозиди), са малко вероятни.

Взаимодействия със zidovudine:

Има ограничени данни, показващи че rifampicin, приложен едновременно със zidovudine, снижава AUC на zidovudine с $48 \% \pm 34 \%$. Не е ясно клиничното значение на този факт.

Има ограничени данни, показващи че probenecid забавя глюкуронирането, като по този начин удължава времето на плазмено полуелиминиране и площта под кривата (AUC) на zidovudine. Бъбречната екскреция на глюкуронида (а вероятно и на zidovudine) са забавени в присъствието на probenecid.

При някои пациенти, лекувани със zidovudine, се установяват ниски плазмени нива на phenytoin, като само при един е наблюдавано високо ниво. Това потвърждава, че плазмените нива на phenytoin трябва да се следят внимателно при едновременен прием на Trizivir и



phenytoin.

В едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на zidovudine и atovaquone е довело до намаляване на оралния клирънс и повишаване на AUC на плазмения zidovudine с $35 \% \pm 23 \%$. Поради ограничените засега данни, не е ясно клиничното значение на този факт.

Едновременното приложение на zidovudine и valproic acid или methadone води до увеличаване на AUC, със съответно намаляване на клирънса му. Поради ограничените данни, не е ясно клиничното значение на този факт.

Други лекарства, включващи, но неизчерпващи се с, acetylsalicylic acid, codeine, morphine, indomethacin, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidine, clofibrate, dapsonе и isoprinosine, могат да променят метаболизма на zidovudine, чрез конкурентно инхибиране на глюкуронирането или директно инхибиране на хепаталния микрозомален метаболизъм. Преди приложението на тези лекарства и особено при хронично лечение с тях и Trizivir трябва внимателно да се обсъдят възможните лекарствени взаимодействия.

Zidovudine в комбинация с ribavirin или stavudine имат антагонистични ефекти в условия *in vitro*. Едновременният прием на ribavirin или stavudine с Trizivir трябва да се избягва.

Рискът от развитие на нежелани лекарствени реакции към zidovudine нараства при едновременно лечение с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарства (напр. pentamidine, dapsonе, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine и doxorubicin), особено при лечение на остри състояния. При необходимост от едновременен прием на тези продукти и Trizivir, трябва да се положат допълнителни усилия за проследяване на бъбречната функция и хематологичните параметри, и ако е необходимо дозата на някой от тях трябва да бъде намалена.

Ограничени данни от клинични изпитвания не показват значимо повишаване на риска от нежелани лекарствени реакции към zidovudine при едновременното му приложение с co-trimoxazole (виж информацията по-горе относно взаимодействието между lamivudine и co-trimoxazole), аерозолиран pentamidine, pyrimethamine и aciclovir.

Едновременното приложение на Trizivir с co-trimoxazole във високи дози за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* (PCP) и на токсоплазмоза трябва да се избягва.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Trizivir не се препоръчва по време на бременност. Няма данни за употреба на Trizivir по време на бременност. При хора е установено трансплацентарно преминаване на lamivudine и zidovudine, а при животни на abacavir. В проучвания при животни е доказана токсичност на abacavir, lamivudine и zidovudine върху репродуктивността (виж 5.3.). Тъй като лекарствените вещества на Trizivir могат да инхибират репликацията на ДНК, употребата му по всяко време, особено по време на първия триместър, представлява потенциален риск за плода.

Кърмене:

Lamivudine и zidovudine се екскретират в кърмата, в концентрации близки до серумните. Abacavir вероятно също преминава в човешката кърма, но това не е потвърдено. По време на лечение с Trizivir, не се препоръчва пациентките да кърмят бебетата си. С цел да се избегне заразяване на кърмачетата с HIV се препоръчва HIV инфектираните жени да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид клиничното състояние на пациента и профила на безопасност на Trizivir.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Общи положения

При приложение на abacavir, lamivudine и zidovudine като отделни лекарствени продукти или в комбинация за лечение на HIV инфекцията са съобщавани нежелани реакции. Тъй като Trizivir съдържа abacavir, lamivudine и zidovudine, могат да се очакват нежелани реакции, свързани с тези съставки (представени в Таблица 2 по-долу). Все още не е приключила оценката на безопасността на Trizivir в клиничните изпитвания.

Съобщаваните при приложението на abacavir, lamivudine и zidovudine нежелани реакции са представени в Таблица 2 по-долу. За много от тях не е изяснено дали са резултат от лекарственото вещество, от други лекарствени продукти, използвани при лечението на HIV инфекцията или от развитието на основното заболяване.

Свръхчувствителност към abacavir (виж също 4.4. Специални противопоказания и специални предпазни мерки при употреба):

При клиничните изпитвания приблизително 5 % от пациентите, приемащи abacavir, развиват реакция на свръхчувствителност. В някои от тези случаи реакцията е била животозастрашаваща и е довела до фатален изход, въпреки предприетите предпазни мерки. Реакцията на свръхчувствителност се характеризира със симптоматика, показваща полиорганни поражения. Повишена температура и/или кожен обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален) се наблюдават в почти всички случаи, като част от синдрома. В някои случаи реакциите на свръхчувствителност може да се изявят без обриви и фебрилитет.

Симптомите, свързани със свръхчувствителност към abacavir са резюмирани в Таблица 1. Те са установени при клинични изпитвания или при постмаркетингови проучвания.

При някои пациенти реакциите на свръхчувствителност са диагностицирани първоначално като прояви на гастроентерит, заболявания на дихателната система (пневмония, бронхит, фарингит) или грипоподобно заболяване. Това забавяне на точната диагноза на реакция на свръхчувствителност в повечето случаи води до продължаване или възобновяване на терапията с abacavir и като резултат - развитие на по-тежки прояви на свръхчувствителност или летален изход. По тази причина трябва да се има предвид възможността за развитие на реакции на свръхчувствителност при пациенти, проявили гореизброените симптоми.

Тези симптоми обикновено се развиват през първите 6 седмици от лечението (средно след 11 дни), но може да се проявят по всяко време на терапията с abacavir. Пациентите трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение особено през първите два месеца от лечението с abacavir, когато се препоръчва консултация с лекар на всеки две седмици.

Не са установени рисковите фактори, чрез които може да се предскаже настъпването или тежестта на реакция на свръхчувствителност към abacavir. Нередовният прием на abacavir вероятно повишава риска от сенсibiliзация и следователно от поява на клинично значими реакции на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че трябва да приемат Trizivir редовно.

Възобновяване на лечението с Trizivir или с друг лекарствен продукт, съдържащ abacavir, след проявена реакция на свръхчувствителност води до ново и бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява симптомите обикновено са по-силно проявени и могат да доведат до животозастрашаваща хипотония и смърт. **При пациенти, развили свръхчувствителност, приемът на Trizivir трябва да бъде преустановен и никога отново да не се прилагат както Trizivir, така и други медицински продукти, съдържащи abacavir (напр. Kivexa, Ziagen).**



За да се избегне забавянето на диагностицирането и да се сведе до минимум рискът от животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност, приемът на Trizivir трябва да се преустанови в случай, че свръхчувствителността не може да се изключи напълно, дори при възможност за друга диагноза (заболяване на дихателната система, грипоподобно заболяване, гастроентерит или реакции към други лекарства).

При възобновяване приема на Trizivir от пациенти, които преди преустановяването на приема на Trizivir вече са проявили един от съществените симптоми на свръхчувствителност (кожен обрив, висока температура, стомашночревна или респираторна симптоматика, както и общо неразположение и летаргия) се наблюдава бързонастъпваща реакция на свръхчувствителност, включително животозастрашаващо състояние. В много редки случаи се съобщават реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които възобновяват лечението, но не са имали предхождащи прояви на реакция на свръхчувствителност. Ако се реши възобновяване на приема на Trizivir, пациентът трябва да бъде поставен при условия, позволяващи незабавна медицинска помощ.

Всеки пациент трябва да бъде уведомяван за възможността за такава реакция на свръхчувствителност към abacavir.

Таблица 1: Резюме на признаците и симптомите, свързани със свръхчувствителност към abacavir (симптомите, съобщавани при най-малко 10% от пациентите с реакция на свръхчувствителност към abacavir са подчертани с черен шрифт)



<i>Система</i>	<i>Нежелана реакция</i>
<i>Храносмилателна система:</i>	Гадене, повръщане, диария, коремна болка, поява на язви в устата.
<i>Неврологични/психиатрични симптоми:</i>	Главоболие, парестезия
<i>Хемопоеза:</i>	Лимфопения.
<i>Черен дроб/панкреас:</i>	Повишени стойности на чернодробните ензими, хепатит, чернодробна недостатъчност
<i>Опорно-двигателна система:</i>	Миалгия, миолиза, артралгия, повишени стойности на креатин фосфокиназа
<i>Дихателна система:</i>	Диспнея, болки в гърлото, кашлица, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
<i>Кожна:</i>	Обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
<i>Урологични симптоми:</i>	Повишени стойности на креатинин, бъбречна недостатъчност.
<i>Разни:</i>	Повишена температура, летаргия, неразположение, оток, лимфаденопатия, хипотония, конюнктивит, анафилаксия.



Нежелани реакции към отделните съставки на Trizivir

Нежеланите реакции към съставките на Trizivir са представени в таблица 2. Ако се появи някой от тези симптоми трябва да бъде изключена възможността за развитие на реакция на свръхчувствителност.

Таблица 2: Съобщавани нежелани реакции към отделните съставки на Trizivir (Симптомите, съобщавани при най-малко 5 % от пациентите са подчертани).

	Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
ВАЖНО: За информация относно свръхчувствителността към abacavir виж оградените по-горе раздели <i>реакции на свръхчувствителност</i> и таблица 1.			
<i>Сърдечно-съдова система</i>			Кардиомиопатия.
<i>Храносмилателна система</i>	Гадене, повръщане, диария	Гадене, повръщане, диария, коремна болка или крампи	Гадене, повръщане, анорексия, диария, коремна болка, пигментация на лигавицата на устната кухина, диспепсия и метеоризъм.
<i>Неврологични / психиатрични симптоми</i>	Главоболие	Главоболие, безсъние, периферна невропатия (или парестезия).	Главоболие, безсъние, парестезия, замаяност, сомнолентност, загуба на концентрация, гърчове, тревожност, депресия.
<i>Хематологични</i>		Неутропения и анемия (и двете в редки случаи тежки) са наблюдавани при комбинация със zidovudine, тромбоцитопения, много рядко изолирана аплазия на червените кръвни клетки.	Анемия, неутропения и левкопения (виж по-долу за повече подробности), тромбоцитопения, и панцитопения с костномозъчна хипоплазия, рядко изолирана аплазия на червените кръвни клетки, много рядко апластична анемия.
<i>Черен дроб / панкреас</i>	Панкреатит	Временно повишаване на стойностите на чернодробните ензими (AST, ALT), рядко хепатит, повишаване на стойностите на серумната амилаза и панкреатит.	Чернодробни нарушения като тежка хепатомегалия със стеатоза, повишаване на стойностите на чернодробните ензими и билирубина в кръвта, панкреатит
<i>Опорно-двигателна система</i>		Мускулни нарушения, артралгия, рабдомиолиза	Миалгия, миопатия



Дихателна система		Кашлица, симптоми от страна на носа	Кашлица, диспнея
Кожа	Обрив (без симптоми за системно засягане). Много рядко са съобщавани erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.	Обрив, алопеция	Обрив, пигментация на ноктите и кожата, уртикария, сърбеж, потене
Обмяна на веществата и ендокринна система	Лактатна ацидоза	Лактатна ацидоза	Лактатна ацидоза
Разни	Повишена температура, летаргия, умора, анорексия	Повишена температура, неразположение, умора	Неразположение, повишена температура, често уриниране, промяна на вкуса, генерализирана болка, тръпки, болка в гърдите, грипоподобен синдром, гинекомастия, астения

Нежелани лекарствени реакции, свързани с abacavir:

Голяма част от посочените по-горе нежелани лекарствени реакции се наблюдават често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, летаргия, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към abacavir. Поради тази причина пациентите с някои от тези симптоми трябва да бъдат изследвани внимателно за наличието на реакция на свръхчувствителност. В случай че при пациенти, при които приемът на Trizivir е бил преустановен поради наличието на някой от тези симптоми, се вземе решение за прилагане отново на лекарствен продукт, съдържащ abacavir, това трябва да бъде направено при условия, позволяващи оказването на незабавна медицинска помощ (виж 4.4). Много рядко са наблюдавани erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, при които не може да се изключи свръхчувствителност към abacavir. При такива случаи приемът на лекарствените продукти, съдържащи abacavir, трябва да бъде преустановен.

Хематологични нежелани реакции, свързани със zidovudine:

Анемия, неутропения и левкопения се наблюдават по-често при по-високи дозировки на zidovudine (1200-1500 mg/дневно) и при пациенти с напреднало HIV заболяване (особено с беден костно-мозъчен резерв преди лечението) и при пациенти с брой на CD₄ клетки под 100/mm³. Може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на терапията (виж.4.4). За овладяване на анемията могат да бъдат необходими кръвопреливания.

Честотата на неутропенията е по-висока при тези пациенти, при които броя на неутрофилите, стойностите на хемоглобина и серумния витамин В₁₂ са били ниски в началото на терапията със zidovudine.

Лактатна ацидоза:

При лечение с нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога



фатална, обикновено комбинирана с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (виж раздел 4.4).

Липодистрофия/метаболитни нарушения

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мазнина (биволска гърбица).

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).

Синдром на имунната реактивация

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4).

4.9. Предозиране

Няма опит с предозиране на Trizivir. Не са установени специфични симптоми след остро предозиране със zidovudine или lamivudine извън изброените като нежелани реакции. Не са отбелязани смъртни случаи и всички пациенти се възстановяват без последствия. По време на клинични изследвания е установено, че прием на единични дози abacavir до 1200 mg и дневни дози до 1800 mg не води до развитие на неочаквани нежелани реакции. Не е установен ефектът при прием на по-високи дози. При предозиране пациентите трябва да се наблюдават за прояви на токсичност (вж. 4.8.) и ако е необходимо да се назначи обичайната поддържаща терапия. Тъй като lamivudine може да бъде отстранен чрез диализа, за лечение на предозирането може да се използва продължителна хемодиализа, въпреки че това не е проучвано. Вероятно хемодиализата и перитонеалната диализа имат малък ефект върху елиминирането на zidovudine, но засилват елиминирането на неговия глюкуронов метаболит. Не е установено дали abacavir може да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. Фармакологични данни

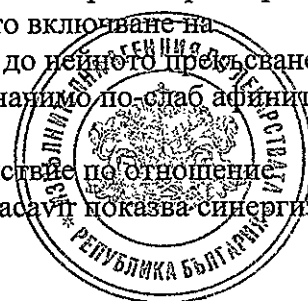
5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група - нуклеозиден аналог инхибитор на обратната транскриптаза, АТС код J05A F30.

Механизъм на действие и резистентност

Abacavir, lamivudine и zidovudine са нуклеозидни аналози - инхибитори на обратната транскриптаза и мощни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. И трите лекарствени продукти се метаболизират последователно от вътреклетъчните кинази до съответните 5' – трифосфати (ТФ). Ламивудин- ТФ, карбовир- ТФ (активна трифосфатна форма на абакавир) и зидовудин- ТФ са субстрати и конкурентни инхибитори на ензима обратна транскриптаза на HIV. Тяжното главно антивирусно действие, обаче, е цялостното включване на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до нейното прекъсване. Трифосфатите на abacavir, lamivudine и zidovudine проявяват значимо по-слаб афинитет към ДНК полимеразите на клетката - гостоприемник.

Lamivudine и zidovudine са показали силно синергично действие по отношение инхибирането на репликацията на HIV в клетъчни култури. Abacavir показва синергизъм in



in vitro в комбинация с nevirapine и zidovudine. Комбинирането на abacavir с didanosine, zalcitabine, stavudine и lamivudine има адитивен ефект.

In vitro са селектирани изолати на HIV-1, резистентни към abacavir. Наличието им е свързано със специфични генотипни промени в кодоните на обратната транскриптаза (M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусната резистентност към abacavir се развива относително бавно in vitro и in vivo, и изисква множествени мутации за достигане на осемкратно нарастване на IC50 в сравнение с дивия вирус, което може да бъде клинично релевантно ниво. Изолатите, резистентни към abacavir, могат да имат и намалена чувствителност към lamivudine, zalcitabine и/или didanosine, но остават чувствителни към zidovudine и stavudine.

Малко вероятно е съществуването на кръстосана резистентност между abacavir, lamivudine или zidovudine и протеазните инхибитори или нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. В клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са били лекувани и са станали резистентни към други нуклеозидни инхибитори, е установена намалена чувствителност към abacavir. Клиничните изолати с три или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, е малко вероятно да бъдат чувствителни към abacavir.

Клинични резултати:

При едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване на пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия, комбинацията от abacavir, lamivudine и zidovudine, е сравнявана с комбинацията от indinavir, lamivudine и zidovudine. Тъй като голяма част от пациентите (42 %) са спрели терапията преди приключването ѝ (48 седмица), не може да бъде направено категорично заключение относно еквивалентността на лечебните схеми за 48 седмици. Въпреки че е наблюдаван подобен антивирусен ефект на схемите на лечение, включващи abacavir и indinavir по отношение на процента пациенти с неустановимо вирусно натоварване (≤ 400 copies/ml; intention to treat analysis (ITT), 47 % срещу 49 %; както и treat analysis (AT), 86 % срещу 94 % съответно за комбинациите, включващи abacavir и indinavir), резултатите са в полза на комбинацията, включваща indinavir, особено по отношение на пациентите с високо вирусно натоварване (> 100000 copies/ml; intention to treat analysis (ITT), 46 % срещу 55 %; както и treat analysis (AT), 84 % срещу 93 % съответно за комбинацията, включваща abacavir и indinavir).

В продължаващо клинично изпитване над 16 седмици върху нелекувани до този момент пациенти, комбинацията abacavir, lamivudine и zidovudine е показала антивирусен ефект, подобен на този на комбинацията от neftinavir, lamivudine и zidovudine.

При пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия, комбинацията от abacavir, lamivudine и zidovudine води до по-добър ефект по отношение на продължителността на отговора, касаещ вирусното натоварване - за повече от 48 седмици, в сравнение с лечение, включващо само lamivudine и zidovudine. В подобна група е установена продължителност на антивирусния отговор над 120 седмици при около 70 % от пациентите.

При пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия, лекувани с комбинация от abacavir, lamivudine, zidovudine и efavirenz (в малко, продължаващо, отворено пилотно клинично изпитване) процентът на пациентите с неоткриваемо вирусно натоварване (≤ 400 copies/ml) е бил 90 %, от които 80 % с < 50 copies/ml след 24 седмици лечение.

При пациенти с ниско изходно вирусно натоварване (< 5000 copies/ml) и умерена експозиция на антиретровирусна терапия, добавянето на abacavir към предишното лечение, включващо lamivudine и zidovudine, е довело до умерен ефект върху вирусното натоварване на 48-та седмица.

Понастоящем липсват данни от приложение на Trizivir при пациенти, които са лекувани интензивно с антиретровирусни агенти, при пациенти, повлияли от други терапии или пациенти с напреднало заболяване (CD_4 cells < 50 cells/mm³).

Степента на отговор към тази нуклеозидна комбинация при пациенти, които са лекувани



интензивно с антиретровирусни агенти ще зависи от вида и продължителността на предишната терапия, която може да е селектирала HIV-1 варианти с кръстосана резистентност към abacavir, lamivudine и zidovudine.

Данните за ефикасност и безопасност на Trizivir, прилаган едновременно с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или протеазни инхибитори, засега са недостатъчни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорален прием abacavir, zidovudine и lamivudine се резорбират бързо и в голяма степен в стомашно-чревния тракт. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на abacavir, zidovudine и lamivudine при възрастни е около 83 %, 60 – 70 % и 80 – 85 % съответно.

При фармакокинетично проучване с HIV-1 инфектирани пациенти, равновесните фармакокинетични параметри за abacavir, zidovudine и lamivudine са подобни, независимо дали се приема Trizivir или комбинация от zidovudine/lamivudine и abacavir. Стойностите са подобни на тези, получени при проучването за биоеквивалентност на Trizivir върху здрави доброволци.

Проучването за биоеквивалентност сравнява Trizivir с abacavir 300 mg, lamivudine 150 mg и zidovudine 300 mg, приети поотделно. Проучван е също и ефектът на храната върху скоростта и степента на резорбцията. Установено е, че Trizivir е биоеквивалентен на abacavir 300 mg, lamivudine 150 mg и zidovudine 300 mg, приети поотделно, по отношение на AUC_{∞} и C_{max} . Храната намалява скоростта на резорбция на Trizivir (слабо снижаване на C_{max} (средно с 18-32 %) и повишаване на t_{max} (с около 1 час), но не и на степента на резорбция (AUC_{∞}). Тези промени не се считат за клинично релевантни и затова не се препоръчват ограничения по отношение на храната по време на приема на Trizivir.

При прием на Trizivir в терапевтични дози (една таблетка два пъти дневно) стойностите на средното равновесно (CV) C_{max} на abacavir, lamivudine и zidovudine в плазмата са съответно 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) и 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %). Съответстващите стойности за C_{min} не могат да бъдат установени за abacavir и са 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) за lamivudine и 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %) за zidovudine. Средните стойности (CV) на AUC за abacavir, lamivudine и zidovudine при дозов интервал от 12 часа са съответно 6,39 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %), 5,73 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %) и 1,50 $\mu\text{g.h/ml}$ (47 %).

Умерено увеличаване на C_{max} (28 %) е установено за zidovudine, приеман с lamivudine, но общата експозиция (AUC) не се повлиява значително. Zidovudine не влияе върху фармакокинетиката на lamivudine. Установен е ефект на abacavir върху zidovudine (снижаване на C_{max} с 20 %) и върху lamivudine (снижаване на C_{max} с 35 %).

Разпределение

След интравенозно приложение на abacavir, zidovudine и lamivudine средният приблизителен обем на разпределение е 0,8; 1,3 и 1,6 l/kg. Lamivudine има линейна фармакокинетика над терапевтичния дозов обхват и се свързва слабо с основния плазмен протеин – албумин (< 36 % серумен албумин *in vitro*). Zidovudine се свързва с плазмените протеини в 34 % до 38 %. При условия *in vitro* е изследвано свързването на abacavir с плазмените протеини. Резултатите показват слабо до средно (~ 49%) свързване при лечение с терапевтични дози. По тази причина не се очакват конкурентни взаимоотношения за мястото на свързване с плазмените протеини.

Не се очакват конкурентни взаимоотношения за мястото на свързване с плазмените протеини при прием на Trizivir.

Данните показват, че abacavir, zidovudine и lamivudine преминават в централната нервна система и достигат ликвора. Средните отношения ликворна/серумна концентрация на lamivudine и zidovudine 2-4 часа след пероралното им приложение са около 0,12 и 0,5



съответно. Действителната степен на преминаване на lamivudine в централната нервна система и връзката с клиничната му ефикасност не е изяснена.

Съотношението между концентрациите на abacavir в ликвора и AUC е между 30 и 44%. При прием на доза от 600 mg два пъти дневно се наблюдават максимални концентрации 9 пъти по-големи от IC_{50} за abacavir, т.е. 0,08 $\mu\text{g/ml}$ или 0,26 μM .

Метаболизъм

Метаболизирането на lamivudine е второстепенен път на елиминиране. Основното отстраняване на lamivudine от организма е чрез бъбречна секреция на непроменен lamivudine. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия с lamivudine е ниска поради малката степен на чернодробен метаболизъм (5-10 %) и слабото свързване с плазмените протеини.

Основният метаболит на zidovudine - 5'-глюкуронид (около 50-80 % от приложената доза), както в плазмата така и в урината, се елиминира чрез бъбречна секреция. След интравенозно дозиране е бил установен метаболит на zidovudine - 3'-амино - 3'-деокситимидин (AMT).

Abacavir се метаболизира основно в черния дроб. Около 2 % от приетата доза се екскретира през бъбреците непроменена. Основните пътища на метаболизъм са с участието на алкохолдеhidрогеназата и чрез глюкуронизиране. Около 66 % от приетата доза се екскретира през бъбреците под формата на 5'-карбоксилова киселина и 5'-глюкуронид.

Елиминиране:

Елиминационният полуживот на lamivudine е 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на lamivudine е около 0,32 l/h/kg, с предимно бъбречно елиминиране (> 70 %) чрез системата на органичен катионен транспорт. В проучвания при пациенти с нарушения в бъбречната функция е установено, че бъбречната дисфункция повлиява елиминирането на lamivudine. При пациенти с креатининов клирънс $\leq 50 \text{ ml/min}$ е необходимо дозата да бъде намалена (виж 4.2).

В проучвания с интравенозно приложение на zidovudine е установено среден плазмен елиминационен полуживот 1,1 h и среден клирънс 1,6 l/h/kg. Бъбречният клирънс на zidovudine е 0,34 l/h/kg и показва гломерулна филтрация и активна тубулна секреция чрез бъбреците. Плазмените концентрации на zidovudine са повишени при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност.

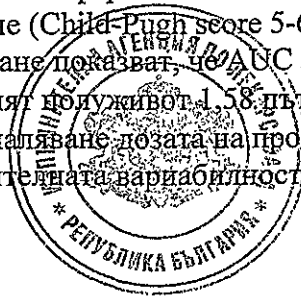
Средният елиминационен полуживот на abacavir е около 1,5 часа. Не се установява клинично значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg abacavir два пъти дневно. Елиминирането на abacavir става главно чрез метаболизиране в черния дроб и последващо екскретиране основно през бъбреците. Около 83 % от приетата доза abacavir се екскретира с урината без промяна и под формата на метаболити. Останалото количество се отделя с фецеса.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане:

Няма данни за приложението на Trizivir при пациенти с чернодробни увреждания. Ограничени данни при пациенти с цироза дават основание да се предполага кумулиране на zidovudine при пациенти с чернодробно увреждане поради намалено глюкуронизиране. Данни при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на lamivudine не се променя значително от чернодробната дисфункция.

Abacavir се метаболизира главно в черния дроб. Извършено е фармакокинетично проучване при пациенти с лекостепенно чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6), приемали единична доза от 600 mg. Резултатите от това проучване показват, че AUC за abacavir нараства средно 1,89 пъти [1,32; 2,70], а елиминационният полуживот 1,58 пъти [1,22; 2,04]. Не е възможно да бъде направена препоръка относно намаляване дозата на продукта при пациенти с лекостепенно чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на



abacavir експозицията. Фармакокинетиката на abacavir не е проучвана при пациенти с умерено до тежкостепенно чернодробно увреждане. Очаква се плазмените концентрации на abacavir при тези пациенти да варират и да са съществено повишени (виж раздел 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане:

Установено е време на полуелиминиране на lamivudine от 5 до 8 часа. Средният системен клирънс на lamivudine е около 0,32 l/h/kg, предимно през бъбреците (> 70%) чрез катионната транспортна система. Проведени проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват засягане елиминирането на lamivudine при бъбречна дисфункция.

При проучвания, проведени при интравенозно приложение на zidovudine е установено средно плазмено време на полуелиминиране 1,1 часа и среден системен клирънс 1,6 l/h/kg. Бъбречният клирънс на zidovudine е 0,34 l/h/kg и показва гломерулна филтрация и активна тубулна секреция в бъбреците. При пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност концентрациите на zidovudine са повишени.

Abacavir се метаболизира главно в черния дроб. Около 2 % от приетата доза abacavir се екскретира непроменена с урината. Фармакокинетиката на abacavir при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти със запазена бъбречна функция. Не се налага намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Препоръчва се приложение на abacavir, lamivudine и zidovudine поотделно при пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), тъй като може да се наложи промяна в дозировката на lamivudine и zidovudine. Trizivir е противопоказан за употреба при пациенти с терминално бъбречно заболяване (виж 4.3).

Пациенти над 65 години:

Няма фармакокинетични данни при тази група пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни от приложение на комбинация от abacavir, lamivudine и zidovudine при животни.

Клинично релевантните ефекти на тези три лекарствени продукти в комбинация са анемия, неутропения и левкопения.

Мутагенност и канцерогенност

Не се установява мутагенност на abacavir, lamivudine и zidovudine при бактериалните тестове, но подобно на много нуклеозидни аналози, те показват активност в *in vitro* проучвания при култури от бозайници, както и при mouse lymphoma assay. Тези данни съвпадат с установената активност на други нуклеозидни аналози.

В *in vivo* проучвания при дози, водещи до плазмени концентрации 40-50 пъти по-високи от клинични плазмени нива, не се установява генотоксична активност, причинена от lamivudine. Zidovudine показва кластогенни ефекти при микронуклеус тест с многократно перорална доза при плъхове и мишки. Установена е повишена честота на хромозомни счупвания в периферни лимфоцити от пациенти със СПИН, лекувани със zidovudine.

Пилотно проучване е показало, че zidovudine се инкорпорира в ядрената ДНК на левкоцитите при възрастни, включително бременни жени, приемащи zidovudine за лечение на инфекция с HIV-1 или за предпазване от вирусна трансмисия от майката към детето. Zidovudine се инкорпорира и в ДНК на левкоцити от кръв на пъпната връв при новородени от майки, лекувани със zidovudine. Проведено е проучване на трансплацентарната генотоксичност при маймуни, сравняващо ефектите на приложен самостоятелно zidovudine и комбинация от zidovudine и lamivudine при експозиция, еквивалентна на тази при хората. Проучването е показало, че фетусите, подложени *in utero* на действието на комбинацията, са с повишено ниво на инкорпорирани нуклеозидни аналози в ДНК при множество от органите им. При тях е наблюдавано и по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение с



фетусите, подложени само на действието на zidovudine. Клиничното значение на тези факти не е изяснено.

Клиничното значение на тези факти не е ясно. При високи концентрации abacavir притежава слаб потенциал за увреждане на хромозомите в условия *in vitro* и *in vivo*. Ето защо при предписване на abacavir потенциалния риск трябва да се прецени спрямо очакваните ползи от лечението.

Не е проучван канцерогенният потенциал на комбинацията abacavir, lamivudine и zidovudine. При проведени продължителни проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове, lamivudine не е показал канцерогенен потенциал. При проучвания върху мишки и плъхове с перорален прием на zidovudine са установени късно развиващи се вагинални епителни тумори. Последващо интравагинално изследване на канцерогенността е потвърдило хипотезата, че вагиналните тумори се дължат на продължителната локална експозиция на вагиналния епител на гризачите на високи концентрации неметаболизиран zidovudine в урината. Развитие на друг тип zidovudine - свързани тумори не се установява при двата пола в двата вида.

Проведени са две трансплацентарни изследвания по отношение на канцерогенезата при мишки. Според едно от тях на US National Cancer Institute, zidovudine е прилаган в максимално поносими дози върху бременни мишки от 12 до 18 гестационен ден. При поколението подложено на най-високата доза – 420 mg/kg телесна маса, 1 година след раждането се установява нарастване честотата на туморите в белия дроб, черния дроб и женската полова система.

При второ изследване на мишки е прилаган zidovudine за 24 месеца в дози до 40 mg/kg, като излагането е започнало пренатално от 10 гестационен ден. Свързаните с лечението находки са ограничени до късно развиващи се епителни вагинални тумори, настъпващи по същото време и в същата честота, както и при стандартното перорално проучване за канцерогенност. Това второ изследване доказва, че zidovudine не действа като трансплацентарен канцерогенен фактор.

Заклучението е, че повишаването на честотата на туморите при първото изследване на трансплацентарната канцерогенност представя хипотетичен риск, поради което той трябва да бъде преценен спрямо доказаната терапевтична полза.

Проучвания на канцерогенезата при перорално приложение на abacavir при мишки и плъхове е показало повишение на случаите със злокачествени и доброкачествени тумори. Наблюдавани са злокачествени тумори на препуциалните жлези при мъжките и на клиторните жлези при женските индивиди от двата вида, на щитовидната жлеза при мъжките плъхове и на черния дроб, никочния мехур, лимфните възли и подкожието при женските плъхове.

Повечето от тези тумори са наблюдавани при най-високата доза на abacavir от 330 mg/kg/24 h при мишки и от 600 mg/kg/24 h при плъхове. Изключение е туморът на препуциалните жлези при мишки, чието развитие е наблюдавано при доза от 110 mg/kg. Системната експозиция без канцерогенен ефект при мишки и плъхове е 3-7 пъти по-голяма от системната експозиция при хора по време на терапията. Докато не се установи дали abacavir има канцерогенен потенциал при хора, данните по-горе предполагат, че при хората потенциалната клинична полза превишава канцерогенния риск.

Токсичност след многократно приложение:

В токсикологични изследвания се установява, че abacavir води до увеличаване теглото на черния дроб при плъхове и маймуни. Клиничното значение на тези доказателства не е установено. Няма доказателства от клинични изпитвания, че abacavir е хепатотоксичен. При човека не е установена аутоиндукция на метаболизма на abacavir или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб, причинена от abacavir.



При прилагане на abacavir за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и плъхове е наблюдавана лекостепенна миокардна дегенерация. Системната експозиция се е равнявала на 7 до 24 пъти от очакваната системна експозиция при хората. Клиничното значение на тези находки не е установено.

Репродуктивна токсикология

При проведени проучвания върху животни е установено, че lamivudine не е тератогенен, но има данни за ранна ембрионална смърт при зайци при относително ниска системна експозиция, сравнима с тази достигната при хора. Такъв ефект не е наблюдаван при плъхове, дори при много висока системна експозиция.

Zidovudine е довел до подобен ефект при двата вида, но само при много висока системна експозиция. Zidovudine в дози, токсични за майката, приложен върху плъхове по време на органогенезата, е довел до повишаване на честотата на малформациите. При по-ниски дози не са наблюдавани фетални аномалии.

При проведени репродуктивни изследвания се доказва токсичност на abacavir върху ембриона и фетуса при плъхове, докато при зайци такава липсва. Промените се изразяват в ниско тегло при раждане, едема на фетуса, и в повишаване на скелетните вариации/малформации, ранна интраутеринна смърт и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи за тератогенния потенциал на abacavir.

Проведено изследване не установява влияние на abacavir върху фертилитета при женските и мъжките плъхове. Същото се отнася и за lamivudine и zidovudine. Установено е, че zidovudine не влияе върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите при човека.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Количество
Core (сърцевина):	
Microcrystalline cellulose	464,25 mg/tablet
Sodium starch glycollate (type A)	64,50 mg/tablet
Magnesium stearate	20,25 mg/tablet
Coating (филмово покритие):	
Opadry Green 03B11434 съдържа: Hypromellose; Polyethylene glycol; Titanium dioxide; Indigo carmine alluminium lake; Iron oxide yellow	21-35 mg/tablet
Purified Water	q.s.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.



6.5. Данни за опаковката

Trizivir таблетки са опаковани в блистери (PVC/Aclar) по 60 таблетки или в бутилки (HDPE) с капачки, защитени от деца, съдържащи по 60 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20011082 / 02.11.2001 г.

10. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В България – 02.11.2001 г.

11. Дата на (частична) актуализация на текста

02/2006 г.

