

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg abakaviiri (sulfaadina), 150 mg lamivudiini ja 300 mg zidovudiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Õhukese polümeerikattega tabletid on kapslikujulised, sinakasrohelist värvi, tableti ühele küljele on pressitud "GX LL1".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Trizivir on näidustatud HIV-infektsiooni raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Käesolevas kombinatsioonpreparaadis on ühendatud kolm komponenti (abakaviir, lamivudiin, zidovudiin), mida muidu manustatakse samades annustes eraldi. Esimesed 6...8 nädalat on soovitatav manustada abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini eraldi (vt lõik 4.4). Käesoleva kombinatsioonpreparaadi valik peab põhinema mitte ainult lihtsamal manustamisel, vaid olenema kolme nukleosiidi analoogiga seotud riskidest ja oodatavast toimest.

Trizivir'i soodne toime on peamiselt tõestatud uuringutes, kus osalesid varem ravi mittesaanud patsiendid või keskmist retroviiruste vastast ravi saanud progresseerumata haigusega patsiendid. Kui viiruse hulk veres on suur (> 100 000 koopiat/ml), tuleb ravi määramisel silmas pidada teatud asjaolusid (vt lõik 5.1).

Üldiselt võib selle nukleosiidi analoogide kolmikraviga saavutatud viroloogiline supressioon olla halvem kui muu kombineeritud ravi, eriti potentsieritud proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorite puhul, mistõttu peaks Trizivir'i kasutamist kaaluma ainult eritingimustel (nt HIV ja tuberkuloosi koinfektsioon).

Enne abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B\*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt kannavad HLA-B\*5701 alleeli.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Ravi tohib alustada ainult HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Trizivir'i soovitatav annus täiskasvanutele (18-aastased ja vanemad) on üks tablett kaks korda päevas.

Trizivir'i võib manustada koos toiduga või söögiaegadest sõltumatult.

Kui on vajalik kas mõne Trizivir'i komponendi ärajätmine või ravimi annuste vähendamine, on

saadaval üht toimeainet sisaldavad abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini preparaadid.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Kuigi neerufunktsiooni häirega patsientide puhul ei ole vaja abakaviiri annust muuta, tõuseb neerukahjustusega patsientidel lamivudiini ja zidovudiini seerumikontsentratsioon seoses kliirensi langusega. Seetõttu on halvenenud neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $\leq 50$  ml/min) patsientidele soovitatav manustada abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini eraldi preparaatidena, kuna võib tekkida vajadus annuseid muuta. Arst peaks eelnevalt tutvuma vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega. Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidele ei tohi Trizivir'i manustada (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad, seetõttu ei ole Trizivir'i kasutamine soovitatav, välja arvatud juhul, kui seda peetakse vajalikuks. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 5...6) patsientide puhul on vajalik hoolikas jälgimine, sealhulgas võimalusel abakaviiri plasmakontsentratsiooni jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Eakad patsiendid*

Üle 65-aastaste patsientide kohta farmakokineetilised andmed käesoleval hetkel puuduvad. Selle vanusegrupi patsientide ravimisel tuleb olla eriti tähelepanelik, kuna neil võib esineda vanusega kaasuvaid muutuseid, näiteks neerufunktsiooni halvenemine ja hematoloogiliste parameetrite hälbed.

#### Lapsed

Noorukitel ja lastel ei ole Trizivir'i ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

#### Annuste kohandamine patsientidel, kellel tekivad hematoloogilised kõrvaltoimed

Kui hemoglobiini tase langeb alla 9 g/dl (alla 5,59 mmol/l) või neutrofiilide arv väheneb alla  $1,0 \times 10^9/l$ , võib olla vajalik zidovudiini annuse kohandamine (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kuna Trizivir tableti toimeainete annused on fikseeritud suurusega ning neid ei ole võimalik vähendada, tuleks manustada abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini eraldi preparaatidena. Arst peaks eelnevalt tutvuma vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid.

Toimeaine zidovudiini tõttu on Trizivir vastunäidustatud normist madalama neutrofiilide arvu (alla  $0,75 \times 10^9/l$ ) või normist madalama hemoglobiiniväärtuse korral ( $< 7,5$  g/dl ehk 4,65 mmol/l) (vt lõik 4.4).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Käesolevas osas on toodud hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel, mis kehtivad abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kohta. Kombinatsioonpreparaati Trizivir pole eraldi käsitletud. Ülitundlikkusreaktsioonid (vt ka lõik 4.8):

Abakaviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mida iseloomustavad palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Abakaviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudub asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B\*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väiksema sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb kinni pidada järgnevast:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B\*5701 alleeli staatus.
- Ravi Trizivir'iga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B\*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B\*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri sisaldava raviskeemi (nt Kivexa, Ziagen, Triumeq) kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B\*5701 alleeli puudumisel **ravi Trizivir'iga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib Trizivir-ravi lõpetamine, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast Trizivir-ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi Trizivir'i **ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi** (nt Kivexa, Ziagen, Triumeq) **kasutamist kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud Trizivir'i tabletid.
- *Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus*

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnesid tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviiriravi alustamist, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 (valitud kõrvaltoimete kirjeldus) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusid ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorseid ja seedetrakti sümptomeid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud.

Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast abakaviiriravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviiriravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

#### Laktatsidoos

Zidovudiini kasutamisel on täheldatud laktatsidoosi teket, millega tavaliselt kaasnevad hepatomegalia ja steatoos. Varajasteks sümptomiteks (sümptomaatiline hüperlakteemia) on healoomulised seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu), mittespetsiifiline halb enesetunne, isutus, kaalulangus, respiratoorsed sümptomid (kiire ja/või sügav hingamine) või neuroloogilised sümptomid (sh motoorne nõrkus).

Laktatsidoos põhjustab suurt suremust ja võib olla seotud pankreatiidi, maksapuudulikkuse või neerupuudulikkusega.

Laktatsidoos tekkis üldjuhul pärast mõned kuud või mitmeid kuid kestnud ravi.

Ravi zidovudiiniga tuleb lõpetada, kui tekib sümptomaatiline hüperlakteemia ja metaboolne/laktatsidoos, progresseeruv hepatomegalia või aminotransferaaside aktiivsuse kiire suurenemine.

Zidovudiini manustamisel peab olema ettevaatlik kõigi patsientide (eriti ülekaaluliste naiste) puhul, kellel esinevad hepatomegalia, hepatiit või muud maksahaiguse või maksasteatoosi teadaolevad riskifaktorid (sh teatud ravimid ja alkohol). Spetsiaalse riskigrupi moodustavad patsiendid, kellel esineb samaaegselt hepatiit C infektsioon ning kes saavad ravi alfa-interferooni ja ribaviiriniga.

Riskigrupi patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

#### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoononia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

#### Lipoatroofia

Zidovudiinravi on seostatud nahaaluse rasvkoekadumisega, mis omakorda on seotud mitokondriaalse toksilisusega. Lipoatroofia esinemissagedus ja raskus on seotud kumulatiivse ekspositsiooniga. Rasvkoekadumine, mis on enim väljendunud näo, jäsemete ja tuharate piirkonnas, ei pruugi olla pöörduv pärast üleminekut zidovudiinivabale ravile. Ravi ajal zidovudiini ja zidovudiini sisaldavate ravimitega (Combivir ja Trizivir) tuleb patsiente regulaarselt hinnata lipoatroofia nähtude suhtes. Kui esineb lipoatroofia kujunemise kahtlus, tuleb üle minna muule ravile.

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse

suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Hematoloogilised kõrvaltoimed

Zidovudiini saavatel patsientidel on tõenäoline aneemia, neutropeenia ja leukopeenia (tavaliselt sekundaarsena neutropeeniale) tekkimine. Sagedamini kujunesid mainitud muutused zidovudiini kasutamisel suurtes annustes (1200...1500 mg/ööpäevas) ning patsientidel, kellel juba enne ravi algust oli luuüdi reserv halb (eelkõige kaugelearenenud HIV-infektsiooni korral). Seetõttu tuleb Trizivir-ravi saavatel patsientidel jälgida hoolikalt hematoloogilisi näitajaid (vt lõik 4.3). Tavaliselt ei täheldata mainitud muutusi vereloomes enne esimest 4...6 ravinädalat. Kaugelearenenud, sümptomaatilise HIV-infektsiooni korral on üldiselt soovitatav teha vereanalüüse 3 esimese ravikuu jooksul vähemalt iga 2 nädala järel, hiljem aga vähemalt kord kuus.

Varajases staadiumis HIV-infektsiooniga patsientidel esineb hematoloogilisi kõrvaltoimeid harva. Kui patsiendi seisund seda võimaldab, võib vereanalüüse teha ka harvem – näiteks iga kuu või kolme kuu järel. Kui enne ravi esineb patsiendil luuüdi funktsiooni häireid, näiteks hemoglobiiniväärtus on < 9 g/dl (5,59 mmol/l) või neutrofiilide arv <  $1,0 \times 10^9/l$ , aga ka juhul kui Trizivir-ravi käigus tekib raske aneemia või luuüdi supressioon, võib olla vajalik zidovudiini annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Kuna Trizivir'i kasutamisel ei ole üksikute toimeainete annuste kohandamine võimalik, tuleb zidovudiini, abakaviiri ja lamivudiini manustada eraldi preparaatenäidena. Arst peaks eelnevalt tutvuma vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

### Pankreatiit

Abakaviir-, lamivudiin- ja zidovudiinravi saanud patsientidel on harva esinenud pankreatiiti. Täiesti selge ei ole aga see, kas nimetatud juhtumid olid tingitud kasutatud ravimpreparaatidest või HIV-infektsioonist. Kui kliinilised nähud, sümptomid või kõrvalekalded laborianalüüsides viitavad pankreatiidi esinemisele, tuleb Trizivir-ravi koheselt katkestada.

### Maksahaigus

Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV ja HBV raviks, saab lisainformatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi ravis dokumendist Zeffix, Ravimi omaduste kokkuvõte.

Trizivir'i ohutus ja efektiivsus ei ole raskete kaasnevate maksahaigustega patsientidel kindlaks määratud. Trizivir'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastase kombinatsioonraviga, on kõrge risk raskete ja potentsiaalselt letaalsete maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- ja C-hepatiidi viirusvastase ravi korral juhendage palun ka vastavatest ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui ravi Trizivir'iga B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidel katkestatakse, soovatakse perioodiliselt jälgida nii maksafunktsiooni teste kui HBV replikatsiooni markereid, sest lamivudiin-ravi ärajätmine võib kutsuda esile hepatiidi ägenemise (vt Zeffix, Ravimi omaduste kokkuvõte).

Varasema maksatalitlushäirega, sealhulgas ka kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviiruste vastase kombinatsioonravi ajal sagedamini kõrvalekaldeid maksafunktsioonides ja neid patsiente tuleb jälgida vastavalt standardsele praktikale. Kui taolistel patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise nähud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

## B- või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsiendid

Ribaviriini samaaegne kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav aneemia suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

## Lapsed ja noorukid

Kuna piisavad andmed puuduvad, ei soovitata Trizivir'i kasutada lastel ja noorukitel. Lastel ja noorukitel on ülitundlikkusreaktsioonide kindlaks tegemine eriti raske.

## Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

## Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

## Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb teavitada, et Trizivir-ravi või mõnda muud retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad siiski tekkida oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid jääma HIV-infektsiooni ravile spetsialiseerunud arsti täieliku järelevalve alla.

## Müokardiinfarkt

Vaatlusuuringud on näidanud seost müokardiinfarkti ja abakaviiri kasutamise vahel. Põhiliselt uuriti varem retroviirusvastast ravi saanud patsiente. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal on müokardiinfarkti juhtude arv olnud piiratud ning need ei välistanud riski vähest suurenemist. Üldiselt esineb vaatlusuuringutest ja randomiseeritud uuringutest saadud andmetes teatav vastuolulisus, seega ei saa kinnitada ega ümber lükata põhjuslikku seost abakaviirravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Seni ajani ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Trizivir'i määramisel tuleb rakendada meetmeid, et püüda viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

## Ülekandumine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

### Ravimite koostoimed:

Hetkel puuduvad piisavad andmed Trizivir'i efektiivsuse ja ohutuse kohta, kui manustada samaaegselt mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoreid või proteaasi inhibiitoreid (vt lõik 5.1).

Trizivir'i ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimpreparaadiga.

Vältida tuleb stavudiini samaaegset kasutamist koos zidovudiiniga (vt lõik 4.5).

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladribiiniga (vt lõik 4.5).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna Trizivir sisaldab nii abakaviiri, lamivudiini kui zidovudiini, võivad kõik nimetatud ravimitega seotud koostoimed tekkida ka Trizivir'i kasutamisel. Kliinilised uuringud on näidanud, et abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini vahel ei esine kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Abakaviir metaboliseerub UDP-glükuronüültransferaasi (UGT) ensüümide ja alkoholdehüdrogenaasi vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate või inhibiitoritega või alkoholdehüdrogenaasi kaudu elimineeruvate ühenditega koosmanustamisel võib muutuda abakaviiri ekspositsioon. Zidovudiin metaboliseerub peamiselt UGT ensüümide vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate või inhibiitoritega koosmanustamisel võib muutuda zidovudiini ekspositsioon. Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad orgaanilised kationitransportsüsteemid (OCTd); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitoritega võib suurenda lamivudiini ekspositsioon.

Abakaviir, lamivudiin ja zidovudiin ei metaboliseeru olulisel määral tsütokroom P<sub>450</sub> ensüümide (nt CYP 3A4, CYP 2C9 või CYP 2D6) vahendusel, samuti ei inhibeeri ega indutseeri nad seda ensüümsüsteemi. Seetõttu esineb väike tõenäosus koostoimete tekkeks retroviirusvastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste ravimitega, mis metaboliseeruvad põhiliste P<sub>450</sub> ensüümide kaudu.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Järgnev loetelu ei ole ammendav, kuid iseloomustab uuritud ravimrühmi.



Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
<b>RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID</b>		
Didanosiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Didanosiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Didanosiin/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Stavudiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kombineeritud kasutamist ei soovitata.
Stavudiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Stavudiin/zidovudiin	HIV-vastase toime <i>in vitro</i> antagonism stavudiini ja zidovudiini vahel võib viia mõlema ravimi toime vähenemiseni.	
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
Atovakvoon/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata.
Atovakvoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atovakvoon/zidovudiin (750 mg kaks korda päevas koos toiduga/200 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑33% Atovakvooni AUC ↔	
Klaritromütsiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Trizivir'i ja klaritromütsiini peab manustama eraldi vähemalt 2-tunnise vahega
Klaritromütsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Klaritromütsiin/zidovudiin (500 mg kaks korda päevas/100 mg iga 4 tunni järel)	Zidovudiini AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Trizivir'i annust ei ole vaja muuta, välja arvatud juhul, kui patsiendil on neerukahjustus (vt lõik 4.2).  Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ja sellest tuleb hoiduda.
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔  (orgaanilise katioontransportsüsteemi inhibeerimine)	
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>SEENTEVASTASED RAVIMID</b>		
Flukonasool/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Flukonasool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Flukonasool/zidovudiin (400 mg üks kord päevas/200 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑74%  (UGT inhibeerimine)	

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
<b>ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID</b>		
Rifampitsiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Rifampitsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Rifampitsiin/zidovudiin (600 mg üks kord päevas/200 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↓48%  (UGT indutseerimine)	
<b>ANTI-KONVULSANDID</b>		
Fenobarbitaal/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Fenobarbitaal/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fenobarbitaal/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda zidovudiini plasmakontsentratsioon.	
Fenütoiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.  Jälgida fenütoiinisaldust.
Fenütoiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fenütoiin/zidovudiin	Fenütoiini AUC ↑↓	
Valproehape/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Valproehape/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Valproehape/zidovudiin (250 mg või 500 mg kolm korda päevas/100 mg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑80%  (UGT inhibeerimine)	
<b>ANTI-HISTAMIINIKUMID (HISTAMIINI H<sub>2</sub>-RETSEPTORITE BLOKAATORID)</b>		
Ranitidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmise ei ole vajalik.
Ranitidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Ranitidiin eritub ainult osaliselt renaalise orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
Ranitidiin/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud	

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
Tsimetidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Tsimetidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Tsimetidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
Tsimetidiin/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>TSÜTOTOKSILISED RAVIMID</b>		
Kladriibiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud  Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladriibiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladriibiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladriibiini vahel.	Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladriibiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/abakaviir (40...90 mg üks kord päevas 14 päeva jooksul/600 mg ühekordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul)	Abakaviir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadoon: CL/F ↑22%	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Metadoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Metadoon/zidovudiin (30...90 mg üks kord päevas/200 mg iga 4 tunni järel)	Zidovudiini AUC ↑43% Metadooni AUC ↔	Enamikel patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; vahetevahel võib olla vajalik metadooni annuse uuesti tiitrimine.
<b>RETINOIDID</b>		
Retinoidid (nt isotretinoiin)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  Võimalikud koostoimed ühise alkoholdehüdrogenaasi kaudu toimuva eliminatsioonitee tõttu.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Retinoidid (nt isotretinoiin)/lamivudiin Koostoimete uuringud puuduvad	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Retinoidid (nt isotretinoiin)/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>URIKOSUURILISED RAVIMID</b>		
Probenetsiid/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna andmeid on vaid piiratud hulgal, on kliiniline tähtsus teadmata. Jälgida zidovudiini toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8).
Probenetsiid/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Probenetsiid/zidovudiin (500 mg neli korda päevas/2 mg/kg kolm korda päevas)	Zidovudiini AUC ↑106%  (UGT inhibeerimine)	

<b>MUUD</b>		
Etanool/abakaviir (0,7 g/kg ühekordne annus/600 mg ühekordne annus)	Abakaviir: AUC ↑41% Etanool: AUC ↔  (alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Etanool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Etanool/zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Lühendid: ↑ = tõus; ↓ = langus; ↔ = olulise muutuseta; AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; C<sub>max</sub> = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; CL/F = oraalne kliirens

Ribaviriinist tingitud aneemia süvenemist on kirjeldatud zidovudiini kasutamisel osana HIV-vastasest raviskeemist, kuigi selle täpne mehhanism vajab selgitamist. Aneemia suurenenud tekkeriski tõttu ei ole ribaviriini ja zidovudiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Kaaluda tuleb zidovudiini asendamist kombineeritud retroviirusvastases raviskeemis, kui zidovudiin on juba kasutusele võetud. See on eriti tähtis patsientide puhul, kellel on anamneesis teadaolev zidovudiinist tingitud aneemia.

Samaaegne ravi, eriti akuutne ravi potentsiaalselt nefrotoksiliste või müelosupressiivsete ravimitega (nt süsteemne pentamidiin, dapsoon, pürimetamiin, kotrimoksasool, amfoteritsiin, flutsütosiin, gantsükloviir, interferoon, vinkristiin, vinblastiin ja doksorubitsiin) võib samuti suurendada zidovudiini kõrvaltoimete riski. Kui vajalik on samaaegne ravi Trizivir'i ja mõne nimetatud ravimiga, tuleb eriti hoolikalt jälgida neerufunktsiooni ja hematoloogilisi näitajaid ning vajadusel vähendada ühe või mitme ravimi annust.

Kliinilistest uuringutest piiratud hulgal saadud andmed ei näita zidovudiini kõrvaltoimete riski olulist suurenemist kotrimoksasooli (vt ülaltoodud informatsiooni lamivudiini ja kotrimoksasooli koostoimete kohta), pentamidiini aerosooli, pürimetamiini ja atsükloviiri profülaktiliste annuste samaaegsel kasutamisel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust. Zidovudiini manustamine rasedatele koos sellele järgneva vastsündinute raviga on vähendanud HIV ülekandumist emalt lootele. Trizivir'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Keskmise hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombineeritud kasutamine ei põhjusta vääraarenguid (enam kui 300 raseda andmed ravimite kasutamise kohta esimesel trimestril). Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 3000 raseda andmed lamivudiini/zidovudiini kasutamise kohta esimesel trimestril, kellest üle 2000 kasutasid nii lamivudiini kui zidovudiini) näitab, et lamivudiini või zidovudiini kasutamisel ei esine vääraarenguid. Keskmise hulk rasedate kohta saadud andmeid (enam kui 600 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril) näitab, et abakaviir ei põhjusta vääraarenguid. Mainitud keskmise hulga andmete põhjal ei ole vääraarengute teke inimestel tõenäoline.

Trizivir'i toimeained võivad pärssida tsellulaarset DNA replikatsiooni, ühes loomkatses on näidatud, et zidovudiin on transplatsentaarne kartsinogeen ning loomkatsetes on abakaviir olnud kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid nagu Trizivir ning seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

### *Mitokondriaalne düsfunktsioon*

*In vitro* ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

### Imetamine

Abakaviir ja tema metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima.

Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see järjest väheneb mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed saavad 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed abakaviiri ja lamivudiini ohutuse kohta manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

Pärast zidovudiini 200 mg ühekordse annuse manustamist HIV-infektsiooniga naistele oli zidovudiini keskmine kontsentratsioon sarnane inimese rinnapiimas ja seerumis.

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

### Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et abakaviir, lamivudiin ja zidovudiin ei avalda mingit mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Meestel ei avaldanud zidovudiin mõju spermatoosidide arvule, morfoloogiale ega liikuvusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Hinnates patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit ja Trizivir'i kõrvaltoimete profiili.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimeid on kirjeldatud nii abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini eraldi kui kombinatsioonravina manustamisel. Kuna Trizivir'i koostisesse kuuluvad abakaviir, lamivudiin ja zidovudiin, võivad Trizivir'i manustamisel tekkida nimetatud toimeainetega seotud kõrvaltoimed.

### Trizivir'i üksikute komponentide kasutamisel esinenud kõrvaltoimete loetelu tabel

Abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini puhul kirjeldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1. Need on loetletud organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (> 1/10), sage (> 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100), harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000). Ravimi kasutamisel tuleb olla tähelepanelik, et järgnevalt kirjeldatud sümptomite tekkimisel tunda ära võimalik allergiline reaktsioon.

**Tabel 1.** Trizivir'i üksikute komponentide kasutamisel esinenud kõrvaltoimed.

Abakaviir	Lamivudiin	Zidovudiin
<p><b>TÄHTIS:</b> teave ülitundlikkuse kohta abakaviiri suhtes, vt informatsioon allpool lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“</p> <p><b>Abakaviiriga seotud ülitundlikkus</b></p>		
<p><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></p>		
	<p><i>Aeg-ajalt:</i> neutropeenia, aneemia (mõlemad võivad olla rasked), trombotsütopeenia  <i>Väga harv:</i> isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia</p>	<p><i>Sage:</i> aneemia, neutropeenia ja leukopeenia  <i>Aeg-ajalt:</i> trombotsütopeenia ja pantsütopeenia koos luuüdi hüpoplaasiaga  <i>Harv:</i> isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia  <i>Väga harv:</i> aplastiline aneemia</p>
<p><i>Immuunsüsteemi häired</i></p>		
<p><i>Sage:</i> ülitundlikkus</p>		
<p><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></p>		
<p><i>Sage:</i> isutus  <i>Väga harv:</i> laktatsidoos</p>	<p><i>Väga harv:</i> laktatsidoos</p>	<p><i>Harv:</i> isutus, laktatsidoos  hüpokseemia puudumisel</p>
<p><i>Psühhiaatrilised häired</i></p>		
		<p><i>Harv:</i> ärevus, depressioon</p>
<p><i>Närvisüsteemi häired</i></p>		
<p><i>Sage:</i> peavalu</p>	<p><i>Sage:</i> peavalu, unetus  <i>Väga harv:</i> perifeerne neuropaatia (paresteesiad)</p>	<p><i>Väga sage:</i> peavalu  <i>Sage:</i> pearinglus  <i>Harv:</i> unetus, paresteesia, somnolentsus, vaimse erksuse langus, krambid</p>
<p><i>Südame häired</i></p>		
		<p><i>Harv:</i> kardiomiopaatia</p>

<b>Abakaviir</b>	<b>Lamivudiin</b>	<b>Zidovudiin</b>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		
	<i>Sage:</i> köha, nasaalsed sümptomid	<i>Aeg-ajalt:</i> hingeldus <i>Harv:</i> köha
<b>Seedetrakti häired</b>		
<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus <i>Harv:</i> pankreatiit	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus <i>Harv:</i> seerumi amülaasisalduse suurenemine, pankreatiit	<i>Väga sage:</i> iiveldus <i>Sage:</i> oksendamine, kõhuvalu ja kõhulahtisus <i>Aeg-ajalt:</i> kõhupuhitus <i>Harv:</i> suuõõne limaskesta pigmentatsioon, maitsetundlikkuse muutused, düspepsia, pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
	<i>Aeg-ajalt:</i> maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse mõõduv suurenemine <i>Harv:</i> hepatiit	<i>Sage:</i> maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisalduse suurenemine veres <i>Harv:</i> maksa häired, nt raske hepatomegalia koos steatoosiga
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		
<i>Sage:</i> lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta) <i>Väga harv:</i> multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs	<i>Sage:</i> lööve, alopeetsia	<i>Aeg-ajalt:</i> lööve ja sügelus <i>Harv:</i> küünte ja naha pigmentatsioon, urtikaaria ja higistamine
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		
	<i>Sage:</i> liigesvalu, lihaskahjustused <i>Harv:</i> rabdomüolüüs	<i>Sage:</i> lihasvalu <i>Aeg-ajalt:</i> müopaatia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		
		<i>Harv:</i> sagenenud urineerimine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		
		<i>Harv:</i> günekomastia

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

<i>Sage</i> : palavik, letargia, väsimus	<i>Sage</i> : väsimus, halb enesetunne, palavik	<i>Sage</i> : halb enesetunne <i>Aeg-ajalt</i> : palavik, üldine valu ja astenia <i>Harv</i> : külmavärinad, valu rinnus ja gripilaadne sündroom
--	---	--

Paljusid tabelis loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmnemisel hinnata patsienti hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati vähemalt 10%-l ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

Peaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargia ja halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	<b>Lööve</b> (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	<b>Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu</b> , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	<b>Hingeldus, köha</b> , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	<b>Palavik, letargia, halb enesetunne</b> , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvüsteem/psüühika</i>	<b>Peavalu</b> , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	<b>Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine</b> , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihask-skeletisüsteem</i>	<b>Lihaskvalu</b> , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiiniisisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Abakaviirravi taasalustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviirravi taasalustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne



abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taasalustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

#### Zidovudiini hematoloogilised kõrvaltoimed

Aneemia, neutropeenia ja leukopeenia tekkisid sagedamini suuremate annuste (1200...1500 mg/ööpäevas) kasutamisel, kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel (eriti juhul, kui luuüdi reserv oli piiratud juba enne ravi algust) ning eelkõige patsientidel, kellel CD<sub>4</sub> rakkude arv oli < 100/mm<sup>3</sup>. Vajadusel tuleb annust vähendada või ravi katkestada (vt lõik 4.4). Aneemia võib vajada vereülekandeid.

Neutropeenia esinemissagedus oli suurem patsientidel, kellel juba ravi alguses olid neutrofiilide arv, hemoglobiini tase ja seerumi vitamiin B<sub>12</sub> tase madalad.

#### Laktatsidoos

Nukleosiidi analoogidega ravi on seostatud laktatsidoosi tekkega, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Tavaliselt kaasneb laktatsidoosiga raske hepatomegalia ja steatoos (vt lõik 4.4).

#### Lipoatroofia

Zidovudiinravi on seostatud nahaaluse rasvkoe kadumisega, mis on enim väljendunud näo, jäsemete ja tuharate piirkonnas. Patsiente, kes saavad ravi Trizivir'iga, tuleb sageli uurida ja küsitleda lipoatroofia nähtude suhtes. Kui leitakse lipoatroofia kujunemine, ei tohi ravi Trizivir'iga jätkata (vt lõik 4.4).

#### Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

#### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

#### Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Trizivir'i üleannustamise kogemused puuduvad. Zidovudiini või lamivudiini ägeda üleannustamise korral ei ole täheldatud ühtegi sümptomit lisaks kõrvaltoimete hulgas loetletutele. Surmajuhtumeid ei esinenud ning kõik patsiendid paranesid. Kliiniliste uuringute käigus on patsientidele manustatud abakaviiri ühekordsetes annustes kuni 1200 mg ja ööpäevastes annustes kuni 1800 mg. Ootamatuid kõrvaltoimeid ei esinenud. Suuremate annuste toime ei ole teada.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse ilmnemise suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada standardset toetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võib üleannustamise raviks kasutada püsivat dialüüsi, kuigi seda meetodit pole uuritud. Hemodialüüsil ja peritoneaaldialüüsil on tõenäoliselt mõningane mõju ka zidovudiini eliminatsioonile, kindlasti suureneb zidovudiini glükuroniid-metaboliidi eliminatsioon. Ei ole teada, kas abakaviir on hemo- või peritoneaaldialüüsil eemaldatav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HIV infektsioonide raviks, kombinatsioonid. ATC-kood: J05AR04.

Toimemehhanism: Lamivudiin, zidovudiin ja abakaviir on kõik nukleosiidi analoogidest pöördtranskriptaasi inhibiitorid, millel esineb suur selektiivsus HIV-1 ja HIV-2 suhtes. Kõik nimetatud toimeained metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimel vastavateks 5'-trifosfaatideks (TP). Lamivudiin-TP, abakaviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) ja zidovudiin-TP inhibeerivad HIV pöördtranskriptaasi (RT), konkureerides substraadi seondumiskohale ensüümil. Peamine viirusvastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Lamivudiin-, abakaviir- ja zidovudiinifosfaadi afiinsus peremeesorganismi DNA-polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

*In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud ravimid: abakaviir, didanosiin ja nevirapiin). *In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet zidovudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud ravimid: didanosiin ja alfainterferoon). Abakaviiri viirusvastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTId) didanosiini, emtritsitabiini, stavudiini või tenofoviiri, mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) nevirapiini või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

In vitro resistentsus: HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või sagedamini M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse RT toimekoha lähedal.

*In vitro* on välja selgitatud ka abakaviirile resistentsed HIV-1 isolaadid, nende puhul on resistentsus seotud spetsiifiliste genotüübiliste muutustega RT kodeerivas regioonis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115F). Viiruste resistentsus abakaviiri suhtes areneb *in vitro* suhteliselt aeglaselt, "metsikut" tüüpi viiruse EC<sub>50</sub> kliiniliselt oluliseks suurenemiseks on vajalikud korduvad mutatsioonid.

In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid): M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi. Enamikel patsientidel, kellel puudus viroloogiline ravivastus abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel keskses kliinilises uuringus Combivir'iga (lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud annuste kombinatsioon), täheldati NRTIga seotud muutuste puudumist algväärtusest (15 %) või ainult M184V või M184I selektsiooni (78 %). M184V või M184I selektsiooni üldine esinemissagedus oli suur (85 %) ning L74V, K65R ja Y115F selektsiooni ei täheldatud (vt tabel). Leiti ka tümidiini analoogmutatsioone (TAMid), mis selekteeruvad zidovudiini juuresolekul (8 %).

Ravi	Abakaviir + Combivir
Uuritavate arv	282
Ravi viroloogiliste ebaõnnestumiste arv	43
Raviaegsete genotüüpide arv	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMid <sup>1</sup>	3 (8 %)

1.  $\geq 1$  tümidiini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAMid võivad selekteeruda juhul, kui tümidiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAME abakaviiri ilma zidovudiinita sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tümidiini analoogi zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (22/86, 26 %). Lisaks vähenes L74V ja K65R seleksioon, kui samaaegselt manustati zidovudiini (K65R: ilma ZDV-ta: 13/127, 10 %; koos ZDV-ga: 1/86, 1 %; L74V: ilma ZDV-ta: 51/127, 40 %; koos ZDV-ga: 2/86, 2 %).

*In vivo* resistentsus (ravikogemusega patsiendid): M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi ja kellel esineb kõrge resistentsus lamivudiini suhtes. *In vitro* andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusvastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusvastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleks lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorid.

Sarnaselt põhjustab TAMide olemasolu resistentsust ZDV suhtes.

Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimatu viiruse replikatsiooniga patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud teiste nukleosiidi inhibiitoritega ja kes on nende suhtes resistentsed. Viie kliinilise uuringu (kus abakaviir lisati ravitoime tugevdamiseks) metaanalüüsi põhjal esines 166 patsiendist 123-1 (74 %) M184V/I, 50-1 (30 %) T215Y/F, 45-1 (27 %) M41L, 30-1 (18 %) K70R ja 25 (15 %) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ( $\leq 3$  %). Genotüübi prognostilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ rakkude arvu, eelnevate retroviirusvastaste ravikuuride arvu ja kestuse järgi) näitas 3 või enama NRTI resistentsusega seotud mutatsiooni olemasolu, mida seostati vähenenud ravivastusega 4. nädalal ( $p=0,015$ ) või 4 või enam mutatsiooni 24. nädalal ( $p\leq 0,012$ ). Suurt resistentsust abakaviiri suhtes põhjustavad lisaks 69 insertiooni kompleks või Q151M mutatsioon, mis tavaliselt esineb kombinatsioonis mutatsioonidega A62V, V75I, F77L ja Y116F.

Ravieelne pöördtranskriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	n	Keskmine muutus vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Protsent, kellel on <400 koopiat/ml vRNA
<b>Puudub</b>	15	-0,96	40 %
<b>Ainult M184V</b>	75	-0,74	64 %
<b>Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon</b>	82	-0,72	65 %
<b>Ükskõik millised kaks NRTIga seotud mutatsiooni</b>	22	-0,82	32 %
<b>Ükskõik millised kolm NRTIga seotud mutatsiooni</b>	19	-0,30	5 %
<b>Neli või enam NRTIga seotud mutatsiooni</b>	28	-0,07	11 %

*Fenotüübiline resistentsus ja ristresistentsus:* Fenotüübiline resistentsus abakaviiri suhtes vajab M184V mutatsiooni koos vähemalt ühe teise abakaviirile selekteerunud mutatsiooniga või M184V koos mitme TAMiga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTIde suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusvastane aktiivsus selliste HIV-1 variantide vastu. M184V olemasolu koos K65R mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, tenofoviiri, didanosini ja lamivudiini vahel ning M184V koos L74V mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, didanosini ja lamivudiini vahel. M184V olemasolu koos Y115F mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri ja lamivudiini vahel. Abakaviiri kasutamisel võib juhinduda praegu soovitatavatest resistentsuse algoritmidest.

Ristuv resistentsus abakaviiri, lamivudiini või zidovudiini ning teistesse ravimrühmadesse kuuluvate retroviirusvastaste ravimite (nt proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite) vahel on ebatõenäoline.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ühes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus võrreldi omavahel abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni ning indinaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni. Uuringus osalesid varem ravi mittesaanud patsiendid. Kuna palju patsiente katkestas ravi enneaegselt (48. nädalaks katkestas randomiseeritud ravi 42 % patsientidest), ei ole võimalik teha lõppjäreldusi raviskeemide võrdlemisel. Kuigi abakaviiri ja indinaviiri sisaldavad kombinatsioonid olid sarnase viirusvastase toimega patsientide arvu osas, kellel saavutati mittedastatav viiruse hulk ( $\leq 400$  koopiat/ml; abakaviiri ja indinaviiri kombinatsioonide puhul olid tulemused ITT (vastavalt määratud ravile) analüüsil vastavalt 47 % ja 49 % ning AT (vastavalt saadud ravile) analüüsil 86 % ja 94 %), osutus indinaviiri sisaldav kombinatsioon paremaks eelkõige suure viiruse hulga patsientide alagrupis ( $> 100\,000$  koopiat/ml uuringu alustamisel; ITT 46 % ja 55 % ning AT 84 % ja 93 % vastavalt abakaviiri ja indinaviiri puhul).

ACTG5095 oli randomiseeritud (1 : 1 : 1) topeltpime platseebokontrolliga uuring 1147-I HIV-1 infektsiooniga varasemalt retroviirustevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, milles võrreldi kolme raviskeemi: zidovudiin (ZDV), lamivudiin (3TC), abakaviir (ABC), efavirens (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Pärast keskmiselt 32-nädalast jälgimisperioodi oli kolmikravi kolme nukleosiidiga (ZDV/3TC/ABC) sõltumatult lähtetaseme viiruste hulgast ( $<või> 100\,000$  koopiat/ml) viroloogiliselt halvemate tulemustega kui kaks ülejäänud raviskeemi. Ravi viroloogilist ebaõnnestumist (uuringus defineeritud kui HIV RNA  $> 200$  koopiat/ml) täheldati 26 %-l patsientidest ZDV/3TC/ABC grupis, 16 %-l patsientidest ZDV/3TC/EFV grupis ja 13 %-l patsientidest nelja ravimi grupis. 48. nädalal oli patsientide osakaal, kellel HIV RNA oli  $< 50$  koopiat/ml, ZDV/3TC/ABC,

ZDV/3TC/EFV ja ZDV/3TC/ABC/EFV gruppides vastavalt 63 %, 80 % ja 86 %. Uuringu ohutuse jälgimise komitee peatas 48. nädalal uuringu jätkamise ZDV/3TC/ABC grupis ravi virooloogilise ebaõnnestumise suurema esinemissageduse tõttu. Kahes ülejäänud grupis jätkati pimeuuringut. Pärast keskmiselt 144-nädalast jälgimisperioodi täheldati ravi virooloogilist ebaõnnestumist 25 %-l patsientidest ZDV/3TC/ABC/EFV grupis ja 26 %-l patsientidest ZDV/3TC/EFV grupis. Raviperioodi osas, mis kulus esimese virooloogilise ebaõnnestumiseni, ei täheldatud kahe uuringugrupi vahel statistiliselt olulist erinevust ( $p = 0,73$ ; *log-rank-test*). Antud uuringus ei suurendanud ABC lisamine ZDV/3TC/EFV-le olulisel määral ravi tõhusust.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Ravi virooloogiline ebaõnnestumine (HIV RNA > 200 koopiat/ml)	32 nädalat 144 nädalat	26 % -	16 % 26 %	13 % 25 %
Ravi virooloogiline õnnestumine (48. nädalal HIV RNA < 50 koopiat/ml)		63 %	80 %	86 %

Väikeses käimasolevas avatud pilootuuringus oli varem retroviiruste vastast ravi mittesaanud patsientidel abakaviiri, lamivudiini, zidovudiini ja efavirensi kombinatsiooni manustamisel sedastamatu viiruse hulgaga (< 400 koopia/ml) patsiente ligikaudu 90 % ning 80 %-l oli 24-nädalase ravi järel viiruse hulk < 50 koopia/ml.

Käesoleval hetkel ei ole andmeid Trizivir'i kasutamise kohta varem intensiivset viirusvastast ravi saanud patsientidel, teistele raviskeemidele enam mitte allunud patsientidel või kauglearenenud haigusega patsientidel ( $CD_4$  rakke < 50/mm<sup>3</sup>).

Nukleosiidikombinatsiooni efektiivsus sõltub varem intensiivset ravi saanud patsientide puhul varasema ravi iseloomust ja kestusest, kuna eelneva ravi käigus võivad olla välja selekteerunud abakaviirile, zidovudiinile ja lamivudiinile ristuvalt resistentsed HIV-1 variandid.

Praeguseks ajaks on Trizivir'i ja mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite või proteaasi inhibiitoritega koosmanustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta andmeid ebapiisavalt.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Lamivudiin, abakaviir ja zidovudiin imenduvad suukaudse manustamise järel seedetraktist kiiresti ja hästi. Lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on suukaudsel manustamisel 80...85 %, abakaviiril 83 % ja zidovudiinil 60...70 %.

Ühes HIV-1 infektsiooniga patsientidel teostatud farmakokineetika uuringus olid püsiseisundi tingimustes abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini farmakokineetilised näitajad sarnased nii ainult Trizivir'i kui ka lamivudiini/zidovudiini kombineeritud tableti ja abakaviiri kombinatsioonis kasutamisel. Püsiseisundi tingimustes olid farmakokineetika parameetrid sarnased ka tervetel vabatahtlikel teostatud Trizivir'i bioekvivalentsusuuringu käigus saadud andmetele.

Teises bioekvivalentsusuuringus võrreldi Trizivir'i ning samaaegselt manustatud 150 mg lamivudiini, 300 mg abakaviiri ja 300 mg zidovudiini tablettidega saadud andmeid. Hinnati ka toidu mõju imenduvale kogusele ja imendumiskiirusele. Trizivir osutus bioekvivalentseks eraldi tablettidena manustatud 150 mg lamivudiini, 300 mg abakaviiri ja 300 mg zidovudiiniga (nii  $AUC_{0-\infty}$  kui  $C_{max}$  järgi). Toidu tarvitamine vähendas Trizivir'i imendumiskiirust ( $C_{max}$  kerge langus (18...32 %) ja  $T_{max}$  suurenemine (umbes 1 tund)), kuid imendunud kogus ( $AUC_{0-\infty}$ ) ei muutunud. Neid muutusi ei hinnatud kliiniliselt olulisteks ning Trizivir'i võib tarvitada koos toiduga või söögiaegadest

sõltumatult.

Raviannuses (üks Trizivir'i tablett kaks korda ööpäevas) on abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini keskmine (CV) püsiva staadiumi  $C_{\max}$  plasmas vastavalt 3,49 µg/ml (45 %), 1,33 µg/ml (33 %) ja 1,56 µg/ml (83 %). Vastavaid  $C_{\min}$  väärtusi ei õnnestunud abakaviiri kohta kindlaks teha, lamivudiini ja zidovudiini jaoks olid need 0,14 µg/ml (70 %) ja 0,01 µg/ml (64 %). Abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini keskmine (CV) AUC 12-tunnise annustamisintervalli korral oli vastavalt 6,39 µg.h/ml (31 %), 5,73 µg.h/ml (31 %) ja 1,50 µg.h/ml (47 %).

Zidovudiini manustamisel koos lamivudiiniga täheldati kerget  $C_{\max}$  tõusu (28 %), kuid AUC ei muutunud oluliselt. Zidovudiin ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat. Täheldatud on abakaviiri mõju zidovudiinile ( $C_{\max}$  langes 20 %) ja lamivudiinile ( $C_{\max}$  langes 35 %).

### Jaotumine

Uuringutes, kus toimeaineid manustati intravenoosselt, leiti, et lamivudiini jaotusruumala on keskmiselt 1,3 l/kg, abakaviiril 0,8 l/kg ja zidovudiinil 1,6 l/kg. Lamivudiini farmakokineetika on lineaarne terapeutilise annusevahemiku piires ning ta seondub teatud määral põhilise plasmavalgu albumiiniga (*in vitro* seondus seerumi albumiiniga < 36 %). Zidovudiini seonduvus plasmavalkudega on 34...38 %. *In vitro* plasmavalkudega seonduvuse uuringute andmetel seondub abakaviir terapeutiliste kontsentratsioonide korral inimese plasmavalkudega vähesel või mõõdukal määral (ca 49 %). Seega ei ole tõenäoline, et ravimil esineb koostoimeid teiste preparaatidega, mis konkureerivad seondumiskohtadele samadel valkudel.

Trizivir'i puhul ei ole põhjust oodata valkude seondumiskohtadelt välja tõrjumisest tingitud koostoimeid teiste ravimitega.

Lamivudiin, abakaviir ja zidovudiin tungivad kesknärvisüsteemi (KNS) ja jõuavad ka tserebrospinaalvedelikku. Keskmine KNS/seerumikontsentratsioonide suhe oli 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist lamivudiinil 0,12 ja zidovudiinil 0,5. Lamivudiini tegelik KNSi tungimine ja selle seos kliinilise toimega on aga teadmata.

Uuringute andmetel jääb abakaviiri TSV/plasma AUC suhe vahemikku 30...44 %. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda päevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri  $IC_{50}$  (0,08 µg/ml või 0,26 µM).

### Biotransformatsioon

Lamivudiini üldises eliminatsioonis on metabolismil minimaalne tähtsus. Valdavalt eritub lamivudiin muutumatul kujul uriiniga. Lamivudiini metaboolsete koostoimete tekkimise tõenäosus on väike vähese metabolismi tõttu maksas (5...10 %) ning vähese seonduvuse tõttu plasmavalkudega.

Zidovudiini põhiline metaboliit nii plasmas kui uriinis on 5'-glükuroniid, mis moodustab umbes 50...80 % manustatud ning uriiniga erituvast annusest. Intravenoosse manustamise korral on zidovudiini metaboliitidest kindlaks tehtud ka 3'-amino-3'-deoksütümidin (AMT).

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2 % manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi ja glükuronisatsiooni kaudu 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad umbes 66 % uriiniga erituvast annusest.

### Eritumine

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on umbes 0,32 l/t/kg, millest valdav, renaalne kliirens (> 70 %), toimub üle orgaanilise katioon-transportüsteemi. Neerupuudulikkusega patsientidel teostatud uuringutes ilmnas, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens

≤ 50 ml/min, tuleb annuseid vähendada (vt lõik 4.2).

Intravenoosse zidovudiiniga teostatud uuringutes oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg plasmas 1,1 tundi ning keskmine süsteemne kliirens 1,6 l/t/kg. Zidovudiini renaalseks kliirensiks on arvestatud 0,34 l/h/kg, mis viitab nii glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni mehhanismide osalusele. Väljendunud neerupuudulikkusega patsientidel on zidovudiini kontsentratsioonid kõrgemad.

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on umbes 1,5 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda päevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatu kujul umbes 83 % abakaviiri manustatud annusest, ülejäänud osa eritub roojaga.

### Patsientide erirühmad

#### *Maksakahjustus*

Farmakokineetilised andmed on saadud abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kohta eraldi. Piiratud andmed tsirroosipatsientidel viitavad zidovudiini võimalikule kumuleerumisele aeglustunud glükuronisatsiooni tõttu. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide uurimisel saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häired ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus: keskmine (vahemik) – AUC väärtus oli 24,1 (10,4 kuni 54,8) ug.h/ml. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90% CI) 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri plasmakontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda kindlat annuse vähendamise soovitusi. Abakaviiri ja zidovudiini puhul saadud andmete põhjal ei soovitata Trizivir'i kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel.

#### *Neerukahjustus*

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/t/kg, peamiselt (> 70 %) toimub kliirens neerude kaudu orgaanilise katioonse transportsüsteemi vahendusel. Neerukahjustusega patsientidel teostatud uuringute põhjal mõjutab neerufunktsiooni häire lamivudiini eliminatsiooni.

Intravenoosselt manustatud zidovudiiniga teostatud uuringute põhjal on keskmine terminaalne poolväärtusaeg plasmas 1,1 tundi ja keskmine süsteemne kliirens 1,6 l/t/kg. Zidovudiini renaalne kliirens on arvutuste põhjal 0,34 l/t/kg, mis näitab glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivset tubulaarsekretsiooni neerudes. Kaugelearenenud neerukahjustusega patsientidel on zidovudiini kontsentratsioon tõusnud.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2 % abakaviirist eritub muutumatu kujul neerude kaudu. Abakaviiri farmakokineetika lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Seetõttu ei ole neerukahjustuse korral vaja annust vähendada.

Kuna neerufunktsiooni langusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel võib olla vajalik lamivudiini ja zidovudiini annuste kohandamine, on neile patsientidele soovitatav manustada zidovudiini, lamivudiini ja abakaviiri eraldi preparaadidena. Lõpp-staadiumis neeruhaiguse korral on Trizivir'i manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Eakad patsiendid*

Puuduvad farmakokineetika andmed üle 65-aastaste patsientide kohta.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lamivudiini, zidovudiini ja abakaviiri kombinatsioonpreparaadi kasutamise kohta katseloomadel andmeid ei ole. Vastavate toimeainete kliiniliselt olulised toksikoloogilised ilmingud on aneemia, neutropeenia ja leukopeenia.

#### Mutageensus ja kartsinogeensus

Bakteriaalsetes testides ei olnud lamivudiin, abakaviir ega zidovudiin mutageensed, kuid sarnaselt teistele nukleosiidi analoogidele inhibeerisid nad tsellulaarset DNA replikatsiooni imetajarakkudel teostatud *in vitro* testides, näiteks hiire lümfoomirakkude testis.

*In vivo* uuringutes ei ole lamivudiini kliinilistest plasmakontsentratsioonidest 40...50 korda kõrgemate puhul genotoksilist toimet leitud. Zidovudiinil ilmnes hiire ja roti mikrotoomatestis klastogeenne toime. Ka zidovudiinravi saavate AIDSihaigete perifeersest verest pärinevatel lümfotsüütidel täheldati suuremal arvul kromosoomide katkemisi.

Pilootuuring tõestas, et zidovudiin seondub leukotsüütide tuuma DNA-ga täiskasvanutel, kaasaarvatud rasedad, kes võtavad zidovudiini HIV-1 infektsiooni raviks, või viraalse ülekande profülaktikaks emalt lapsele. Zidovudiin oli samuti seotud zidovudiini ravi saanud emade laste nabanööri vere leukotsüütides. Transplantaalne genotoksilisuse uuring ahvidel võrdles zidovudiini eraldi ja zidovudiini ning lamivudiini kombinatsiooniga inimese ekvivalendil. Uuring näitas, et loode emakas ja mitmed loote organid talusid kombinatsiooni puhul kõrgemat nukleosiidi analoogi-DNA ühendust ning tõestas enamat telomeeri lühenemist kui zidovudiini puhul eraldi. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

*In vitro* ja *in vivo* uuringutes on abakaviiril suurte kontsentratsioonide juures nõrk kromosoomide kahjustav potentsiaal, seetõttu peab inimeste puhul oodatav kasu alati ületama võimalikud riskid. Abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni kartsinogeensusust pole uuritud. Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirtel ja rottidel ei ole lamivudiinil kartsinogeensust toimet täheldatud. Hiirtel ja rottidel teostatud suukaudse zidovudiini kartsinogeensusuuringutes täheldati hilistekkelisi tupeepiteeli kasvajaid. Järgnevad intravaginaalse kartsinogeense toime uuringud kinnitasid hüpoteesi, et tupekasvajad olid tingitud tupeepiteeli pikaajalisest lokaalsest kokkupuutest suures kontsentratsioonis metaboliseerumata zidovudiini sisaldava uriiniga. Teisi zidovudiinist tingitud kasvajaid ei täheldatud kummalgi liigil ega kummagi sugupoole esindajatel.

Lisaks sellele on hiirtel läbi viidud veel kaks transplatsentaarset kartsinogeensusuuringut. Ühes neist, Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähiinstituudi poolt läbi viidud uuringus manustati zidovudiini maksimaalsetes talutavates annustes tiinetele hiirtele gestatsiooni 12. kuni 18. päeval. Üks aasta pärast sünnitust esines suurimate annustega (420 mg/kg kehakaalu kohta) kokku puutunud järglastel kopsu-, maksa- ja naissuguorganite kasvajaid.

Teises uuringus manustati hiirtele zidovudiini annustes kuni 40 mg/kg 24 kuu jooksul, manustamist alustati prenataalselt 10. gestatsioonipäeval. Ravist tingitud ilmingud piirdusid tupeepiteeli hilistekkeliste kasvajatega, mille esinemissagedus ja avaldumise aeg olid sarnased standardse suukaudse kartsinogeensusuuringu omadega. Seega ei näidanud teine uuring, et zidovudiini näol võiks olla tegemist transplatsentaarse kartsinogeensusuuringuga.

Kuna tuumorite esinemissageduse tõus esimeses transplatsentaarses kartsinogeensusuuringus viitab hüpoteetilisele riskile, tuleks seda arvestada ravimist saadava kasu kaalumisel. Hiirtel ja rottidel suukaudse abakaviiriga teostatud kartsinogeensusuuringus täheldati nii hea- kui pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse tõusu. Pahaloomulised kasvajad ürgnesid mõlema loomaliigi isasloomadel *preputiumi* näärmetest ja emasloomadel kliitori kõrvalnäärmetest, emastel rottidel ka maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest.

Enamik neist kasvajatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/päevas ja rottidel 600 mg/kg/päevas. Erandiks oli preputiaalnäärme kasvaja, mis tekkis



hiirtel annuse 110 mg/kg/päevas kasutamisel. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid hiirtel ja rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemsest plasmakontsentratsioonist.

Kuigi nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski inimestele.

#### Korduva manustamise toksilisus

Toksikoloogia uuringutes suurenes abakaviirravi toimel rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimesel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kergelt müokardi degeneratsiooni. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid olid 7...24 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemsest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

#### Reproduktsioonitoksikoloogia

Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne, kuid on põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madala süsteemse kontsentratsiooni juures, mis on võrreldav inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel.

Zidovudiinil oli sarnane toime mõlemale liigile, kuid seda vaid väga suurte annuste korral. Kui rottidele manustati zidovudiini organogeneesi perioodil emasloomale toksilistes annustes, suurenes väärengute sagedus, kuid väiksemate annuste korral loote arenguhäireid ei esinenud.

Abakaviiri puhul toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote turseid ning skeletiväärengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsünde. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Viljakusuuringud näitasid, et abakaviir, lamivudiin ja zidovudiin ei mõjuta meeste ega naiste viljakust. Zidovudiini puhul on tõestatud, et ta ei mõjuta seemnerakkude arvu, morfoloogiat ega liikuvust inimestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

mikrokristalne tselluloos,  
naatriumglükollaattärklis (tüüp A),  
magneesiumstearaat.

*Tableti kate:*

*Opadry Green 03B11434*, mis sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi, polüetüleenglükooli, indigokarmiin-alumiinium lakki ja kollast raudoksiidi.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Trizivir tabletid on saadaval pakendatuna läbipaistmatutesse valgetesse PCTFE/PVC-Al blisterpakenditesse või lastekindla fooliumkattega PVC/ PCTFE /PVC-Al/paberblisterpakenditesse, mis sisaldavad 60 tabletti või lastekindla korgiga HDPE purkidesse, mis sisaldavad 60 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/156/002 – PCTFE/PVC-Al blisterpakend (60 tabletti)  
EU/1/00/156/003 – ravimi purk (60 tabletti)  
EU/1/00/156/004 – PVC/PCTFE/PVC-Al/paber blisterpakend (60 tabletti)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. jaanuar 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. jaanuar 2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Glaxo Operations (trading as Glaxo Wellcome Operations),  
Priory Street,  
Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DJ, Ühendkuningriik

või  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
Grunwaldzka 189  
60322 Poznan  
Poola

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, tuleb need esitada samal ajal.

- Riski minimeerimise lisameetmed

Abakaviiri (ABC) sisaldavate ravimite (Ziagen, Kivexa ja Trizivir) ELi riskijuhtimiskava sisaldab järgmist riski minimeerimise kava seoses abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooniga (HSR), mis on oluline tuvastatud risk:

<b>Ohutusprobleem</b>	<b>Abakaviirist tingitud ülitundlikkus (sh abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni suhtes kliinilise valvsuse vähenemise oht pärast HLA-B*5701 skriiningut).</b>
<b>Rutiinsed riski minimeerimise meetmed</b>	ELis kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtte sisaldab üksikasjalikku teavet ja nõuandeid seoses abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooniga
<b>Riski minimeerimise lisameetmed</b>	<b>Eesmärk ja põhjendus:</b> Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsioonist arusaamise ja teadlikkuse tõstmine.
	<b>Pakutud meetmed:</b> Uuendatud teavitusematerjalide andmine tervishoiutöötajatele riikides, kus abakaviirile on antud müügiluba.
	<b>Pakutud riski minimeerimise meetmete edukuse kontrollimiseks kasutatavad kriteeriumid:</b> Teavituseprogrammi rakendamist jälgib müügiloa hoidja auditeerimise teel.
	<b>Pakutud ülevaatusperiood:</b> Materjalid vaadatakse üle kord aastas.

Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni teavituseprogramm on olnud olemas alates abakaviiri esmakordsest registreerimisest ühte toimeainet sisaldava preparaadina ZIAGEN (USA detsembris 1998, ELis juulis 1999).

**Teavitusematerjali põhikomponendid**, et suurendada arusaamist ja tõsta teadlikkust abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist ning täiendada teavet, mis juba sisaldub praegu ELis kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõttes.

### 1. Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni diagnoos

**Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni põhilised sümptomid** on palavik (~80%), lööve (~70%), seedetrakti sümptomid (>50%) nagu iiveldus, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus, üldine halb enesetunne, väsimus ja peavalu (~50%) ning muud sümptomid (~30%) nagu respiratoorsed, limaskestade ja lihas-skeleti sümptomid.

**Ülaltoodu põhjal tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga, et kindlaks teha, kas nad peavad lõpetama abakaviiri kasutamise, kui:**

- tekib nahalööve VÕI
- tekib üks või enam sümptomit vähemalt kahest järgmisest grupist:
  - Palavik
  - Õhupuudus, kurguvalu või kõha
  - Iiveldus või oksendamine või kõhulahtisus või kõhuvalu
  - Väga tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne

### 2. Farmakogeneetiline testimine

HLA-B\*5701 on ainus tuvastatud farmakogeneetiline marker, mis on järjekindlalt seotud abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni kliinilise diagnoosiga. Kuid mõnedel abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlusega patsientidel ei pruugi esineda HLA-B\*5701 alleeli.

Enne abakaviirravi alustamist peavad arstid kaaluma HLA-B\*5701 määramist. HLA-B\*5701 kandlus tuleb alati dokumenteerida ja seda tuleb enne ravi alustamist patsiendile selgitada. Kliiniliste otsuste tegemise aluseks on abakaviirist tingitud ülitundlikkuse kliiniline kahtlus. HLA-B\*5701 skriining abakaviirist tingitud ülitundlikkuse riski tuvastamiseks ei asenda kunagi asjakohast kliinilist valvsust ja patsiendi jälgimist abakaviiri saavatel isikutel. Kui abakaviirist tingitud ülitundlikkust ei ole võimalik välistada, tuleb abakaviiri kasutamine püsivalt lõpetada hoolimata HLA-B\*5701 skriiningu

tulemustest. Skriining on soovitatav ka enne abakaviirravi uuesti alustamist patsientidel, kelle HLA-B\*5701 kandlus ei ole teada ja kes on eelnevalt abakaviiri talunud.

### **3. Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni käsitlus**

Hoolimata HLA-B\*5701 kandlusest peavad patsiendid, kellele diagnoositakse ülitundlikkusreaktsiooni, ravi abakaviiriga otsekohe lõpetama. Sümptomid võivad ilmneda mis tahes ajal abakaviirravi jooksul, kuid tavaliselt tekivad need esimese 6 ravinädala jooksul. Kui abakaviirravi lõpetamine pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib, võib tekkida kiiret tüüpi ja eluohtlik reaktsioon. Pärast abakaviiri ärajätmist tuleb reaktsiooni sümptomeid ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele. Ravi taasalustamisel võib tekkida kiirema ja raskema kuluga reaktsioon, mis võib lõppeda surmaga, mistõttu on ravi taasalustamine vastunäidustatud.

### **4. Ülitundlikkuse juhtumiuringud**

Teavitusmaterjal sisaldab 3 näidis-juhtumiuringut, et demonstreerida erinevaid kliinilisi stsenaariume ja nende käsitlust.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****BLISTERPAKENDI KARP X 60 KAETUD TABLETTI****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
abakaviir/lamivudiin/zidovudiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:  
abakaviiri 300 mg (sulfaadina)  
lamivudiini 150 mg  
zidovudiini 300 mg

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet**

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga.

„Rebi siit“ (+ kinnitatud infokaart)

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trizivir

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTERPAKEND x 60 KAETUD TABLETTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletid  
abakaviir/lamivudiin/zidovudiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

ViiV Healthcare BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

**4. PARTII NUBER**

Partii nr:

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PURK KARBIS X 60 KAETUD TABLETTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
abakaviir/lamivudiin/zidovudiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:  
abakaviiri 300 mg (sulfaadina)  
lamivudiini 150 mg  
zidovudiini 300 mg

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet**

**HOIATUS!** Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga.

„Rebi siit“ (+ kinnitatud infokaart)

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/156/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Trizivir

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PURGI ETIKETT X 60 KAETUD TABLETTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
abakaviir/lamivudiin/zidovudiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:  
abakaviiri 300 mg (sulfaadina)  
lamivudiini 150 mg  
zidovudiini 300 mg

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/156/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## TRIZIVIR TABLETTIDE INFOKAART (blisterpakend ja purk)

### POOL 1

**TÄHTIS - INFOKAART**  
**TRIZIVIR (abakaviirsulfaat/lamivudiin/zidovudiin) tabletid**  
**Seda kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda**

Kuna Trizivir sisaldab abakaviiri, võib mõnel Trizivir'i kasutaval patsiendil tekkida ülitundlikkusreaktsioon (raskekujuline allergiline reaktsioon), mis **võib olla eluohtlik**, kui Trizivir-ravi jätkatakse. **KONTAKTEERUGE OTSEKOHE OMA ARSTIGA**, et küsida nõu **Trizivir-ravi katkestamise kohta juhul, kui:**

- 1) **teil tekib nahalööve VÕI**
- 2) **teil tekib üks või enam sümptomit vähemalt KAHEST järgnevast grupist**
  - palavik;
  - hingeldus, kurguvalu või köha;
  - iiveldus või oksendamine või kõhulahtisus või kõhuvalu;
  - tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne.

Kui te olete Trizivir-ravi katkestanud selle reaktsiooni tõttu, **EI TOHI TE ENAM KUNAGI KASUTADA** Trizivir'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt **Kivexa't, Ziagen'it, Triumeq'i**), kuna **tundide jooksul** võib tekkida eluohtlik vererõhu langus või surm.

(vt pöördel)

### POOL 2

Kontakteeruge otsekohe oma arstiga, kui te arvate, et teil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon Trizivir'i suhtes. Märkige siia oma arsti kontaktandmed:

Doktor: .....

Tel: .....

**Kui te ei saa arstiga ühendust, pöörduge kohe lähimasse haiglasse.**

Informatsiooni saamiseks Trizivir'i kohta kontakteeruge (süa märkida firma kohalik nimi ja telefoninumber).



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid abakaviir/lamivudiin/zidovudiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- **Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.** Vt lõik 4.

## TÄHTIS – Ülitundlikkusreaktsioonid

Trizivir sisaldab abakaviiri (mis on ka ravimites **Kivexa**, **Triumeq** ja **Ziagen** sisalduv toimeaine). Mõnel abakaviiri võtval inimesel võib tekkida **ülitundlikkusreaktsioon** (tõsine allergiline reaktsioon), mis võib olla eluohtlik, kui nad jätkavad abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamist.

**Te peate tähelepanelikult läbi lugema kogu lõigus 4 „Ülitundlikkusreaktsioonide“ all toodud informatsiooni.**

Trizivir'i pakendisse kuulub ka **infokaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde abakaviiriga seotud ülitundlikkuse ohtu. **Eemaldage see kaart pakendist ja kandke seda endaga kogu aeg kaasas.**

## Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Trizivir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trizivir'i võtmist
3. Kuidas Trizivir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trizivir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### 1. Mis ravim on Trizivir ja milleks seda kasutatakse

Trizivir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) infektsiooni raviks täiskasvanutel.

Trizivir sisaldab kolme HIV-infektsiooni raviks kasutatavat toimeainet: abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini. Kõik need toimeained kuuluvad retroviirusvastaste ravimite hulka, mille nimetus on *nukleosiidi analoogid pöördtranskriptaasi inhibiitorid*.

Trizivir aitab teie haigust kontrolli all hoida. Trizivir ei ravi HIV-infektsioonist terveks; ravim alandab viiruse hulka organismis ning hoiab viiruse taset madalal. See aitab organismil suurendada CD4 rakkude arvu. CD4 rakud on teatud tüüpi vere valgelibled, millel on tähtis roll infektsioonide vastu võitlemisel.

Kõik ei reageeri Trizivir-ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust.

### 2. Mida on vaja teada enne Trizivir'i võtmist

**Ärge võtke Trizivir'i:**

- kui olete **allergiline (ülitundlik)** abakaviiri (või mõne teise abakaviiri sisaldava ravimi – **Kivexa**,

**Triumeq'i** või **Ziagen'i**), lamivudiini või zidovudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6)

**Lugege tähelepanelikult kogu lõigus 4 ülitundlikkusreaktsioonide kohta toodud informatsiooni.**

- kui teil esinevad **rasked neeruprobleemid**
- kui teil on **väga madal vere punaliblede arv** (*aneemia*) või **väga madal vere valgeliblede arv** (*neutropeenia*).

Kui te arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga.**

**Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Trizivir**

Mõnedel Trizivir'i võtvatel inimestel on suurem oht tõsiste kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema teadlik lisariskidest:

- kui teil on mõõdukas või raske maksahaigus
- kui te olete kunagi põdenud **maksahaigust**, kaasa arvatud B- või C-hepatiiti (kui teil on B-hepatiidi nakkus, siis ärge lõpetage Trizivir'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata, kuna teie hepatiit võib tagasi tulla)
- kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti kui te olete naine).

**Kui midagi loetletust kehtib teie kohta, pidage enne Trizivir'i võtmist nõu oma arstiga.**

Te võite ravimi võtmise ajal vajada täiendavat jälgimist, kaasa arvatud vereanalüüse.

**Lisainformatsioon vt lõik 4.**

**Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonid**

**Ülitundlikkusreaktsioon** (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B\*5701 geenita patsientidel.

**Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat teavet selle infolehe lõigus 4.**

**Südameinfarkti risk**

Ei saa välistada võimalikku seost abakaviiri ja südameinfarkti suurenenud riski vahel.

**Rääkige oma arstile**, kui teil esineb probleeme südamega, kui te suitsetate või põete haigusi, mis suurendavad südamehaiguse riski (nagu kõrge vererõhk ja suhkurtõbi). Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui seda ei ole soovitanud teie arst.

**Pöörake tähelepanu tähtsatele sümptomitele**

Mõnedel Trizivir'i saavatel inimestel võivad tekkida haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate olema teadlik tähtsatest nähtudest ja sümptomitest, millele pöörata tähelepanu Trizivir'i võtmise ajal.

**Lugege informatsiooni „Trizivir'i muud võimalikud kõrvaltoimed“ selle infolehe lõigus 4.**

**Kaitske teisi inimesi**

HIV infektsioon levib sugulisel teel, kui ollakse kontaktis kellegagi, kellel on infektsioon, või nakatatud verega vereülekanne kaudu (näiteks jagades kellegagi süstlanõelu). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

**Muud ravimid ja Trizivir**

**Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate** või olete hiljuti kasutanud **mis tahes muid ravimeid**, kaasa arvatud taimseid preparaate või ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles teavitada oma arsti või apteekrit sellest, kui te alustate Trizivir'i kasutamise ajal mõne uue ravimi võtmist.

**Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Trizivir'iga:**

- stavudiin või emtritsitabiin, mida kasutatakse **HIV-infektsiooni** raviks

- teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** või **B-hepatiidi** raviks
  - ribaviriin või süstitav gantsükloviir, mida kasutatakse **viirusnakkuste** raviks
  - suurtes annustes **kotrimoksaasool**, mis on antibiootikum
  - kladribiin, mida kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks.
- Teavitage oma arsti sellest**, kui te saate ravi mõne nimetatud ravimiga.

**Mõnede ravimite toimel võib suurened a tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks, samuti võivad kõrvaltoimed süveneda.**

**Nendeks ravimiteks on:**

- naatriumvalproaat, mida kasutatakse **epilepsia** raviks
  - interferoon, mida kasutatakse **viirusnakkuste** raviks
  - pürimetamiin, mida kasutatakse **malaaria** ja teiste parasiitnakkuste raviks
  - dapsoon, mida kasutatakse **kopsupõletiku** vältimiseks ja nahainfektsioonide raviks
  - flukonasool või flutsütosiin, mida kasutatakse **seennakkuste** (nt *Candida*) raviks
  - pentamidiin või atovakvoon, mida kasutatakse parasiitnakkuste, nt *Pneumocystis jirovecii*-*kopsupõletiku* (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumooniaks, PCP) raviks
  - amfoteritsiin või kotrimoksaasool, mida kasutatakse **seen- ja bakteriaalsete nakkuste** raviks
  - probenetsiid, mida kasutatakse **podagra** ja sarnaste haiguste raviks ning manustatakse koos teatud antibiootikumidega, et suurendada nende tõhusust
  - **metadoon**, mida kasutatakse **heroini aseainena**
  - vinkristiin, vinblastiin või doksorubitsiin, mida kasutatakse **vähi** raviks.
- Rääkige oma arstile sellest**, kui te kasutate mõnda nimetatud ravimitest.

**Mõnedel ravimitel on koostoimeid Trizivir'iga**

Nendeks ravimiteks on:

- **klaritromütsiin**, antibiootikum  
Kui te kasutate klaritromütsiini, võtke selle annus sisse vähemalt 2 tundi enne või pärast Trizivir'i võtmist.
- **fenütoiin**, mida kasutatakse **epilepsia** raviks  
**Teavitage oma arsti sellest**, kui te võtate fenütoiini. Arstil võib olla vaja teid Trizivir'i võtmise ajal jälgida.
- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksüliitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt.  
**Teavitage oma arsti või apteekrit sellest**, kui te võtate mõnda sorbitooli sisaldavat ravimit.

**Metadoon ja Trizivir**

Abakaviir kiirendab metadooni eritumist organismist. Kui te võtate metadooni, kontrollitakse teid võimalike võõrutusnähtude suhtes. Teie metadooniannus võib vajada muutmist.

**Rasedus**

**Kui te olete rase, rasestute või kavatsete rasestuda, rääkige oma arstiga Trizivir'i raseduse ajal kasutamise seotud riskidest ja kasust teile ja teie lapsele.**

Trizivir ja sarnased ravimid võivad põhjustada kõrvaltoimeid veel sündimata lastel. **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Trizivir'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

**Rinnaga toitmine**

**HIV-positiivsed naised ei tohi rinnaga toita**, sest HIV võib rinnapiimaga lapsele üle kanduda. Trizivir'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha:

**Pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Trizivir võib põhjustada pearinglust** ja muid kõrvaltoimeid, mis mõjutavad tähelepanuvõimet.

**Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ennast hästi ei tunne.

### **3. Kuidas Trizivir'i võtta**

**Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Olge kontaktis oma arstiga ja ärge lõpetage Trizivir'i võtmist ilma arsti soovituseta.**

#### **Kui palju ravimit võtta**

**Trizivir'i tavaline annus täiskasvanutele on üks tablett kaks korda päevas.**

Tablette tuleb võtta regulaarselt, nende manustamise vahe peab olema umbes 12 tundi.

Neelake tabletid tervelt koos vähese veega. Trizivir'i võib võtta koos toiduga või tühja kõhuga.

#### **Kui te võtate Trizivir'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju Trizivir'i, kontakteeruge edasiste nõuannete saamiseks oma arsti või apteekriga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

#### **Kui te unustate Trizivir'i võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake ravi nagu varem. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Tähtis on Trizivir'i võtta regulaarselt, sest ebaregulaarse kasutamise korral ei pruugi ravimi HIV-infektsiooni vastane toime püsida ning võib suureneda ülitundlikkusreaktsiooni tekke risk.

#### **Kui te olete lõpetanud Trizivir'i võtmise**

Kui te olete Trizivir'i võtmise mingil põhjusel lõpetanud – eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

**Pidage enne ravi taasalustamist nõu oma arstiga.** Arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst on arvamusel, et need võisid olla seotud, **öeldakse teile, et te ei võtaks enam kunagi Trizivir'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (Kivexa, Triumeq või Ziagen).** Tähtis on seda nõuannet järgida.

Kui arst soovib teil Trizivir'i võtmist uuesti alustada, võidakse paluda, et te võtaksite esimesed annused kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Ravi Trizivir'iga põhjustab sageli rasvkoe kadumist jalgade, käte ja näo piirkonnast (lipoatroofia). On näidatud, et rasvkoe kadumine ei ole zidovudiinravi lõpetamise järgselt täielikult pöörduv. Arst jälgib teid lipoatroofia nähtude suhtes. Öelge oma arstile, kui märkate rasvkoe kadumist jalgade, käte või näo piirkonnast. Nende nähtude ilmnemisel tuleb ravi Trizivir'iga lõpetada ja HIV ravi muuta.

HIV-infektsiooni ravimisel võib olla raske öelda, kas sümptomi näol on tegemist Trizivir'i või teiste kasutatavate ravimite kõrvaltoimega või on see tingitud HIV-infektsioonist. **Seetõttu on väga tähtis, et te räägiksite arstiga kõikidest oma tervisliku seisundi muutustest.**

**Ülitundlikkusreaktsioon** (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B\*5701 geenita patsientidel. Seda kirjeldatakse käesoleva infolehe lõigus pealkirjaga „Ülitundlikkusreaktsioonid”. **Väga tähtis on seda tõsist reaktsiooni puudutav informatsioon läbi lugeda ja sellest aru saada.**

**Lisaks allpool loetletud Trizivir'i kõrvaltoimetele** võivad ravi ajal tekkida ka muud haigusseisundid. Tähtis on läbi lugeda käesolevas infolehes sisalduv informatsioon „Trizivir'i muud võimalikud kõrvaltoimed“.

### **Ülitundlikkusreaktsioonid**

**Trizivir** sisaldab **abakaviiri** (mis on ka **Kivexa's**, **Triumeq'is** ja **Ziagen'is** sisalduv toimeaine). Abakaviir võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Neid ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini täheldatud abakaviiri sisaldavaid ravimeid võtvatel inimestel.

#### **Kellel need reaktsioonid tekivad?**

Igal Trizivir'i võtval inimesel võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon abakaviiri suhtes, mis võib olla eluohtlik, kui jätkatakse Trizivir'i kasutamist.

Teil on suurem tõenäosus selle reaktsiooni tekkimiseks, kui teil on geen nimetusega **HLA-B\*5701** (kuid reaktsioon võib tekkida isegi siis, kui teil seda geeni ei ole). Teid on uuritud selle geeni esinemise suhtes enne Trizivir'i määramist. **Kui te teate, et teil on see geen olemas, teavitage sellest arsti enne Trizivir'i võtmist.**

Ülitundlikkusreaktsioon tekkis umbes 3...4-l igast 100-st kliinilises uuringus abakaviiriga ravitud patsiendist, kellel puudus HLA-B\*5701 geen.

#### **Millised on sümptomid?**

Kõige sagedasemad sümptomid on:

- **palavik** (kõrge kehatemperatuur) ja **nahalööve**.

Muud sagedased sümptomid on:

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, tugev väsimus.

Muudeks sümptomiteks on:

liiges- või lihasvalu, kaela turse, hingeldus, kurguvalu, köha, aeg-ajalt esinevad peavalud, silmapõletik (konjunktiviit), suuhaavandid, madal vererõhk, käte või jalgade surisemine või tuimus.

#### **Millal need reaktsioonid tekivad?**

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida igal ajal Trizivir-ravi jooksul, kuid tekivad suurema tõenäosusega esimese 6 ravinädala vältel.

#### **Kontakteeruge otsekohe oma arstiga:**

**1** kui teil tekib **nahalööve VÕI**

**2** kui teil tekivad sümptomid vähemalt kahest järgnevast grupist:

- palavik
- hingeldus, kurguvalu või köha
- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
- tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne.

**Arst võib soovitada, et te lõpetaksite Trizivir'i võtmise.**

**Kui te olete lõpetanud Trizivir'i võtmise**

Kui te olete lõpetanud Trizivir'i võtmise ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, **ei tohi te ENAM KUNAGI võtta Trizivir'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (Kivexa, Triumeq või Ziagen)**. Kui te võtate uuesti ravimit, võib tundide jooksul vererõhk ohtlikult langeda, mis võib lõppeda surmaga.

Kui te olete Trizivir'i võtmise mingil põhjusel lõpetanud – eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

**Pidage enne ravi taasalustamist nõu oma arstiga.** Arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst on arvamusel, et need võisid olla seotud, **öeldakse teile, et te ei võtaks enam kunagi Trizivir'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (Kivexa, Triumeq või Ziagen)**. Tähtis on seda nõuannet järgida.

Mõnikord on pärast abakaviiri sisaldava ravi taasalustamist ülitundlikkusreaktsioonid tekkinud inimestel, kellel esines enne ravi katkestamist ainult üks infokaardil loetletud sümptomitest.

Väga harva on abakaviiri sisaldava ravi taasalustamisel ülitundlikkusreaktsioon tekkinud patsientidel, kellel ei esinenud abakaviiri sisaldava ravi eelneval kasutamisel ühtegi ülitundlikkuse sümptomit.

Kui arst soovib teil Trizivir'i võtmist uuesti alustada, võidakse paluda, et te võtaksite esimesed annused kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

**Kui te olete ülitundlik Trizivir'i suhtes, tagastage kõik kasutamata Trizivir'i tabletid ohutuks hävitamiseks.** Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Trizivir'i pakendisse kuulub **infokaart**, mis tuleb teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkusreaktsioonide ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st:**

- peavalu
- iiveldus.

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10-st:**

- ülitundlikkusreaktsioon
- oksendamine
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- isutus
- pearinglus
- väsimus, energiapuudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- üldine halb enesetunne
- unetus
- lihasvalu ja ebamugavustunne lihastes
- liigesevalu
- köha
- ninaärritus või vesine nohu
- nahalööve
- juuste väljalangemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda vereanalüüsides:

- punaste vereliblede madal arv (*aneemia*) või valgete vereliblede madal arv (*neutropeenia* või

*leukopeenia*)

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- *bilirubiini* (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres, mille tagajärjel võib nahk värvuda kollaseks.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100-st**:

- hingeldus
- kõhupuhitus
- sügelus
- lihasnõrkus.

Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib ilmneda vereanalüüsides:

- verehüübimises osalevate rakkude arvu langus (*trombotsütopeenia*) või kõikide vererakkude arvu langus (*pantsütopeenia*).

### **Harva esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000-st**:

- maksa häired, näiteks kollasus, maksa suurenemine või rasvmaks, maksapõletik (*hepatiit*)
- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres: vt järgmine lõik „*Trizivir*’i muud võimalikud kõrvaltoimed“)
- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*)
- rindkerevalu; südamelihase haigus (*kardiomiopaatia*)
- krampid
- masendus- või ärevustunne, keskendumisraksused, uimasus
- seedehäired, maitsemuutused
- küünte, naha või suulimaskesta värvuse muutused
- gripitaoline tunne - külmavärinad ja higistamine
- naha surisemistunne
- jäsemete nõrkustunne
- lihaskoe lagunemine
- tuimus
- sagenenud urineerimine
- rindade suurenemine meestel.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda vereanalüüsides:

- amülaasiks nimetatud ensüümi aktiivsuse suurenemine
- luuüdi ei ole võimeline tootma uusi punaseid vereliblesid (*isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia*).

### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10000-st**:

- nahalööve, millega võib kaasneda villide teke ja mille puhul lööbeelemendid näevad välja nagu väikesed märklauad (tumedad keskpunktid, mis on ümbritsetud heledama alaga, mille servas on tume ring) (*multiformne erüteem*)
- ulatuslik lööve, millega kaasneb villide teke ja naha irdumine, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas (*Stevens-Johnsoni sündroom*) ning tõsisem haigusvorm, mille puhul nahk irdub enam kui 30% kehapinnalt (*toksiline epidermaalnekroolüüs*)

**Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, võtke otsekohe ühendust arstiga.**

Väga harva esinev kõrvaltoime, mis võib ilmneda vereanalüüsides:

- luuüdi ei ole võimeline tootma uusi punaseid või valgeid vereliblesid (*aplastiline aneemia*).

### **Kui teil tekivad kõrvaltoimed**

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, **palun rääkige sellest oma arstile või**



**apteekrile.**

### **Trizivir'i muud võimalikud kõrvaltoimed**

Trizivir võib põhjustada teiste haigusseisundite teket HIV ravi ajal.

### **Infektsiooni- ja põletikunähud**

#### **Eelnevad infektsioonid võivad ägeneda**

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrgestatud immuunsüsteem ning neil tekivad suurema tõenäosusega tõsised nakkused (oportunistlikud infektsioonid). Ravi alustamisel võivad nendel inimestel vanad varjatud nakkused ägeneda, põhjustades põletikunähtude teket. Need sümptomid on arvatavasti tingitud organismi immuunsüsteemi tugevnemisest, kui organism alustab võitlust nende nakkuste vastu. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** pluss mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem pärast tugevamaks muutumist rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomiteks võivad olla:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus) või värisemine
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole

Kui teil tekivad Trizivir'i võtmise ajal infektsiooninähtud:

**Rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Ärge võtke teisi infektsioonivastaseid ravimeid ilma arstiga nõu pidamata.

### **Laktatsidoos on harv, kuid tõsine kõrvaltoime**

Mõnedel Trizivir'i kasutataval inimestel tekib seisund, mida nimetatakse laktatsidoosiks ja millega kaasneb maksa suurenemine.

Laktatsidoosi põhjustab piimhappe kuhjumine organismis. Seda esineb harva, ent kui see tekib, kujuneb see tavaliselt mõne ravikuu möödudes. See võib olla eluohtlik, põhjustades siseelundite puudulikkust.

Laktatsidoos tekib suurema tõenäosusega inimestel, kes põevad maksahaigust või on ülekaalulised (tugevalt ülekaalulised), eriti naistel.

### **Laktatsidoosi nähud on järgmised:**

- iiveldus, oksendamine
- kõhuvalu
- üldine halb enesetunne
- isutus, kaalulangus
- sügav, kiire raskendatud hingamine
- jäsemete tuimus või nõrkus

Ravi ajal jälgib arst teid laktatsidoosi nähtude suhtes. Kui teil tekib mõni ülalnimetatud sümptomitest või ükskõik milline muu sümptom, mis teile muret valmistab:

**Pöörduge arsti poole niipea kui võimalik.**

### **Teil võivad tekkida probleemid luudega**

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel võib tekkida haigus nimega osteonekroos. Selle haiguse puhul osa luukoest kärub luu halvenenud verevarustuse tõttu. See haigus tekib suurema tõenäosusega juhul:

- kui kombinatsioonravi on kasutatud pikka aega

- kui samaaegselt kasutatakse põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui tarvitatakse alkoholi
- kui immuunsüsteem on väga nõrk
- kui ollakse ülekaaluline.

#### **Ostenekroosi nähud on järgmised:**

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- raskendatud liikumine.

Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest:

**Rääkige sellest oma arstile.**

#### **Muud toimed võivad avalduda vereanalüüsides**

Trizivir võib põhjustada ka:

- piimhappe sisalduse suurenemist veres, mis harvadel juhtudel võib viia laktatsidoosi tekkeni.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Trizivir'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Trizivir sisaldab**

Iga Trizivir'i õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainetena 300 mg abakaviiri (sulfaadina), 150 mg lamivudiini ja 300 mg zidovudiini.

Abiained on mikrokristalne tselluloos, naatriumglükolaattärklis ja magneesiumstearaat (tableti sisu). Tableti kate sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi, polüetüleenglükooli, indigokarmiini, kollast raudoksiidi.

### **Kuidas Trizivir välja näeb ja pakendi sisu**

Trizivir õhukese polümeerikattega tablettide ühele küljele on pressitud „GX LL1“. Need on sinakasrohelist värvi kapslikujulised tabletid, mis on saadaval 60 tableti kaupa blisterpakendites või lastekindla korgiga pudelites, mis sisaldavad 60 tabletti.

### **Müügiloa hoidja:**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**Tootja:** Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Ühendkuningriik

või

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Grunwaldzka 189, 60322 Poznan, Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[viiv.med.info@viihealthcare.com](mailto:viiv.med.info@viihealthcare.com)

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viihealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viihealthcare.com)

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími:+ 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>