

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

TRIZIVIR pilloli ta' 300 mg/150 mg/300 mg miksijin b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita jkun fiha 300 mg abacavir (bħala sulfate), 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudine

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli blu-ħodor f'għamla ta' kapsula miksijin b'rita u "GX LL1 " mnaqqxa fuq naħa waħda.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Trizivir huwa indikat bħala trattament għal adulti kontra l-infezzjoni mill-Virus ta' l-Immunodeficijenza fil-Bniedem (HIV)(ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).Din it-tahlita fissa tissostitwixxi t-tlett komponenti (abacavir, lamivudine u zidovudine) li jintużaw separatament f'dozi simili. Hu rakkomandat li l-kura tibda b'abacavir, lamivudine u zidovudineseparatament għall-ewwel 6-8 ġimghat (ara sezzjoni 4.4). L-għażla ta' din it-tahlita fissa għandha tkun bażata mhux biss fuq kriterji ta' adeżjoni potenzjali, iżda prinċipalment fuq l-effikaċja mistennija u riskji relatati mat-tlett nukleosidi analogi.

Il-wirja tal-benefiċċju ta' Trizivir hi bażata l-aktar fuq riżultati ta' studji mwettqa fuq it-trattament ta' pazjenti iġenwi jew pazjenti b'esperjenza antiretrovirali moderata b'disturbi mhux avanzat. F'pazjenti bi piż virali għoli (> 100,000 kopji/ml) l-għażla tat-terapija tehtieg kunsiderazzjoni speċjali (ara t-taqsima 5.1).

B'mod ġenerali, is-soppressjoni viroloġika b'dan il-kors triplu ta' nukleosidi jista' jkun inferjuri għal dak miksib permezz ta' terapiji multipli oħra speċjalment dawk li jinkludu inibituri msahħa ta' Protease jew inibituri ta' non nucleoside reverse transcriptase, għalhekk l-użu ta' Trizivir għandu jiġikkunsidrat biss taht ċirkostanzi speċjali (eż. infezzjoni fl-istess waqt b'tuberkulosi).

Qabel ma tinbeda kura b'abacavir, għanda ssir investigazzjoni għall-ġarr ta' l-allel HLA-B\*5701 f'kull pazjent infettat bl-HIV, irrispettament mir-razza (ara sezzjoni 4.1). Abacavir m'għandux jintuża f'pazjenti magħrufa li jgħorru l-allel HLA-B\*5701.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

#### Pożoloġija

It-terapija għandha tiġi preskritta minn tabib ta' esperjenza fil-manigġar ta' l-infezzjoni HIV.

Id-doża rakkomandata ta' Trizivir fil-kbar (18-il sena 'l fuq) hi ta' pillola waħda darbtejn kuljum.

Trizivir jista' jittiehed ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Meta jkun indikat li t-terapija bis-sustanzi attivi ta' Trizivir għandha titwaqqaf, jew meta jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jibqgħu disponibbli preparazzjonijiet separati ta' abacavir, lamivudine u zidovudine.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Hsara fil-kliwi*

Filwaqt li f'pazjenti b'funzjonament hażin tal-kliwi m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża, konċentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine jizdiedu f'pazjenti bi hsara fil-kliwi minhabba tneħħija mnaqqsa. Għalhekk, filwaqt li aġġustamenti fid-doża jistgħu ikunu meħtieġa, hu rakkomandat li preparazzjonijiet separati ta' abacavir, lamivudine u zidovudine jingħataw lil pazjenti b'funzjonament tal-fwied imnaqqas (tneħħija ta' kreatinina  $\leq 50$  ml/min). Tobba għandhom jirriferru għat-tagħrif individwali dwar karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' dawn il-prodotti mediċinali. Trizivir m'għandux jingħata lil pazjenti b'disturbi tal-kliwi fl-aħħar fażi tiegħu (ara t-taqsimiet 4.3 u 5.2).

#### *Hsara fil-fwied*

Abacavir huma primarjament metabolizzat mill-fwied. Mhemmx dejta klinika disponibbli f'pazjenti bi hsara moderata jew severa tal-fwied, għaldaqstant l-użu ta' Trizivir mhuwiex rakkomandat sakemm ikun meqjus li huwa meħtieġ. F'pazjenti bi hsara hafifa tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5-6) huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib, inkluż monitoraġġ ta' livelli tal-plażma ta' abacavir jekk dan ikun fattibbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### *Anzjani*

Ma jeżistux *data* farmakokinetiċi dwar pazjenti ta' l fuq minn 65 sena. Għandha tingħata attenzjoni speċjali lil dan il-grupp ta' nies minhabba bidliet marbuta ma' l-eta' bħal tnaqqis fil-funzjonament tal-kliwi u tibdil fil-parametri ematoloġiċi.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Trizivir fl-adolexxenti u fit-tfal ma ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

### Aġġustamenti fid-doża f'pazjenti b'reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' lamivudine jekk il-livell ta' l-emoglobina jinżel għal inqas minn 9 g/dl jew 5.59 mmol/l jew jekk l-għadd tan-*neutrophil* jinżel għal inqas minn  $1.0 \times 10^9/l$  (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Billi aġġustament fid-doża ta' Trizivir mhux possibbli, għandhom jintużaw preparazzjonijiet separati ta' abacavir, lamivudine u zidovudine. Tobba għandhom jirriferru għat-tagħrif individwali dwar karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' dawn il-prodotti mediċinali.

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8

Pazjenti b'disturbi tal-kliewi fl-ahħar fazi tiegħu.

Minhabba s-sustanza attiva zidovudine, Trizivir m'għandux jingħata lil pazjenti b'għadd baxx mhux normali ta' *neutrophil* ( $< 0.75 \times 10^9/l$ ), jew livelli baxxi mhux normali ta' emoglobina ( $< 7.5 \text{ g/dl}$  jew  $4.65 \text{ mmol/l}$ ) (ara t-taqsima 4.4)

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijietgħall-użu

It-twissijiet speċjali u l-prekawzjonijiet rilevanti għal abacavir, lamivudine u zidovudine huma inklużi f'din it-taqsima. M'hemmx prekawzjonijiet jew twissijiet oħra rilevanti għat-taħlita Trizivir.

##### Reazzjonijiet ta' Sensittività Eċċessiva (ara wkoll is-sezzjoni 4.8):

Abacavir huwa assoċjat ma' riskju għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (ara sezzjoni 4.8) karatterizzati minn deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw l-involviment ta' ħafna organi. HSRs ġew osservati b'abacavir, li uħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja, u f'kazijiet rari fatali, meta ma jiġux ġestiti b'mod xieraq.

Ir-riskju li jseħh HSR għal abacavir huwa għoli għall-pazjenti li jittestjaw pożittiv għall-allel HLA-B\*5701. Madanakollu, HSRs għal abacavir ġew irrapportati fi frekwenza aktar baxxa f'pazjenti li ma jgħorrox din l-allel.

Għalhekk għandhom jiġu segwiti dawn li ġejjin:

- Qabel ma tinbeda t-terapija għandu dejjem jiġi dokumentat l-istatus HLA-B\*5701.
- Trizivir qatt ma għandu jinbeda fuq pazjenti bi status pożittiv għal HLA-B\*5701, u lanqas fuq pazjenti bi status negattiv għal HLA-B\*5701 li kien kellhom HSR suspettat għal abacavir fuq skema preċedenti li kien fiha abacavir. (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq)
- **Trizivir għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allel HLA-B\*5701, jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'Trizivir wara l-bidu ta' sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.
- Wara li titwaqqaf il-kura b'Trizivir minhabba raġunijiet ta' suspett ta' HSR, Trizivir **jew kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li fih abacavir** (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **qatt ma għandu jerġa jinbeda**.
- Jekk wara suspett ta' HSR għal abacavir, jerġgħu jinbdew jingħataw prodotti li fihom abacavir dan jista' jwassal biex is-sintomi jerġgħu jitfaċċaw wara ftit sigħat. Ġeneralment din ir-

rikaduta tkun aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-hajja u mewt.

- Sabiex jiġi evitat li jerġgħu jibdew abacavir, pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettat għandhom jinghataw struzzjonijiet biex jarmu l-bqija tal-pilloli tagħhom ta' Trizivir

- Deskrizzjoni klinika ta' HSR għal abacavir

HSR għal abacavir kienet ikkaratterizzata sew permezz ta' studji kliniċi u waqt is-segwitu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ġeneralment is-sintomi dehru fl-ewwel sitt ġimgħat (żmien medjan biex jibdew ta' 11-il jum) mill-bidu tal-kura b' abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jsehħu fi kwalunkwe hin waqt it-terapija.**

Kważi l-HSRs kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li kienu osservati bħala parti mill-HSRs għal abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula), fosthom sintomi respiratorji u gastrointestinali. B' mod importanti, dawn is-sintomi **jistgħu jwasslu għal dijanjosi hażina ta' HSR bħala mard respiratorju (pulmonite, bronkite, faringite), jew gastroenterite.**

Is-sintomi relatati ma' HSR jidher meta tibqa' tinghata t-terapija u jistgħu jwasslu għall-mewt. Dawn is-sintomi normalment imorru malli jitwaqqaf abacavir.

Rarament, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet oħra minbarra sintomi ta' HSR esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' periklu għall-hajja fi ftit sigħat li reġgħu bdew it-terapija b' abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). F'dawn il-pazjenti abacavir għandu jerga' jinbeda biss f' ambjent fejn ikun hemm assistenza medika faċilment disponibbli.

#### Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, normalment assoċjata ma' epatomegalija u steatosi tal-fwied, ġiet rappurtata ma' użu ta' zidovudine. Sintomi tal-bidu (*hyperlactatemia* sintomatika) jistgħu jkunu sintomi ta' diġestjoni (dardir, rimettar u uġiġħ ta' żaqq), ma tħossokx f'sikte, nuqqas ta' aptit, nuqqas fil-piż, sintomi respiratorji ( nifs mgħaġġel u qawwi) jew sintomi newroloġiċi (inkluż mutur nevralkiku għajjen).

Aċidożi lattika tikkawża mortalita' għolja u hi assoċjata ma' pankreatite, kollass tal-fwied, jew kollass tal-kliewi.

L-aċidożi lattika ġeneralment tfaċċat wara xi ftit xhur jew iżjed ta' kura.

Kura b' zidovudine għandha titwaqqaf meta jkun hemm bidu ta' *hyperlactatemia* u aċidożi metabolika/lattika, epatomegalija progressiva, jew għoli f'salt fil-livelli ta' *aminotransferase*.

Għandha tinghata attenzjoni meta pazjent jinghata zidovudine (partikolarment lil nisa hoxnin) li jbatu bl-epatomegalija, epatite jew fatturi oħra ta' riskju magħruf għal disturbi tal-fwied u steatożi

tal-fwied (inklużi ċerti prodotti mediċinali u alkohol). Pazjenti ko-infettati bl-epatite C li qed jiġu kkurati b'alpha interferon u ribavirin huma ta' riskju speċjali.

Pazjenti li jkun u friskju għoli għandhom ikunu monitorjati tajjeb.

### Disfunzjoni mitokondrijali wara l-espożizzjoni in utero

Analogi tan-nukleosidi u tan-nekleotidi jistgħu jaffettwaw il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li għet innutata l-iktar bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' kazi ta' funzjonament mitokondrijali hażin fi trabi negattivi għall-HIV, li kienu esposti, in utero u/jew wara t-twelid, għal analogi tan-nukleosidi: dawn kienu predominantament jikkonċernaw kura b'korsijiet li fihom zidovudine. L- aktar reazzjonijiet avversi rappurtati huma mard ematoloġiku (anemija, newtropsenja) u disturbi ta' metabolizmu (iperlaktejtimja, iperlajpeżimja). Dawn spiss kienu reazzjonijiet li jgħaddu. Rarament ġew irrappurtati disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (*ipertonja*, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Mhuwiex magħruf jekk id-disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex tal-mument jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kull tarbija li tkun għet esposta *in utero* għal analogi tan-nukleosidi u tan-nekleotidi, li tippreżenta sejbiet kliniċi serji ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet fis-seħh dwar l-użu ta' terapija antiretrovirali fil-każ ta' nisa tqal biex tiġi evitata t-trasmissjoni vertikali ta' l-HIV.

### Lipoatrofija

Il-kura b'zidovudine għet assoċjata ma' tnaqqis fix-xaham ta' taht il-ġilda, li ġie relatat ma' tossiċità mitokondrijali. L-inċidenza u s-severità ta' lipoatrofija huma relatati ma' espożizzjoni kumulattiva. Dan it-tnaqqis fix-xaham, li huwa l-iktar evidenti fil-wiċċ, fir-riġlejn u fil-warrani, jista' ma jkunx reversibbli meta pazjent jinqaleb għal kors bla zidovudine. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati b'mod regolari għal sinjali ta' lipoatrofija matul terapija b'zidovudine u bi prodotti li fihom zidovudine (Combivir u Trizivir). It-terapija għandha tinqaleb għal kors alternattiv jekk ikun hemm suspett ta' żvilupp ta' lipoatrofija.

### Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaž-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

### Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Anemija, newtropsenja u lewkopenja (normalment sekondarji għan-newtropsenja) jistgħu ikunu mistennija li jseħhu f'pazjenti li qed jieħdu zidovudine. Dawn kienu aktar spissi b'dozi oghla ta' zidovudine (1200-1500 mg/kuljum) u f'pazjenti b'riżerva batuta ta' mudullun ta' l-għadam qabel il-kura, partikolarment b'disturbi avanzati ta' HIV. Parametri ematoloġiċi għandhom għalhekk ikunu monitorjati sew (ara sezzjoni 4.3) f'pazjenti fuq Trizivir. Dawn l-effetti ematoloġiċi normalment ma jidhrux qabel terapija ta' erba' jew sitt ġimghat. Dwar pazjenti bil-marda ta' l-HIV sintomatika avanzata, hu ġeneralment rakkomandat li testijiet tad-dem jittwettqu għall-inqas kull ġimghatejn għall-ewwel tlett xhur ta' terapija u għall-inqas darba fix-xahar wara.

F'pazjenti fil-bidu tal-marda HIV reazzjonijiet avversi ematoloġiċi mhumiex ta' spiss. Dejjem skond il-kondizzjoni ġenerali tal-pazjent, testijiet tad-demem jistgħu ma jsirux daqshekk ta' spiss, per eżempju darba kull xahar sa tlieta. Barra hekk, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' zidovudinefil-każ ta' anemija jew *myelosuppression* waqt il-kura b' Trizivir, jew f'pazjenti li diġa' kellhom xi kondizzjoni mhux daqshekk tajba fil-mudullun ta' l-għadam eż. emoglobina < 9 g/dl (5.59 mmol/l) jew għadd ta' *neutrophil* <  $1.0 \times 10^9/l$  (ara sezzjoni 4.2) . Billi l-aġġustament fid-doża ta' Trizivir mhux possibbli preparazzjonijiet separati ta' zidovudine, abacavir u lamivudinegħandhom jiġu użati. It-tobba għandhom jirriferrixxu għat-tagħrif preskritt individwalment għal dawn il-prodotti mediċinali.

### Pankreatite

Kaži ta' pankreatite seħhu rarament f'pazjenti fuq kura ta' abacavir, lamivudine u zidovudine. Madankollu mhuwiex ċar jekk dawn il-kaži kienux dovuti għall-kura b'dawn il-prodotti mediċinali jew minhabba l-preżenza tal-marda HIV. Il-kura b' Trizivir għandha titwaqqaf minnufih jekk jitfaċċaw sinjali, sintomi jew anormalitajiet kliniċi li jindikaw pankreatite.

### Disturbi tal-fwied

Jekk lamivudine ikun qed jintuża fl-istess hin waqt il-kura ta' HIV jew HBV, jeżisti tagħrif addizzjonali dwar l-użu ta' lamivudine fil-kura ta' l-infezzjoni ta' l-epatite B fl-SmPC ta' Zeffix.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' Trizivir ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sinifikanti. Trizivir mhuwiex rakkomandat lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever fil-fwied. (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'epatite B jew C kronika fuq kura b'terapija antiretrovirali kombinata qeghdin friskju għoli ta' reazzjonijiet avversi serji u potenzjalment fatali fil-fwied. Fil-każ ta' terapija fl-istess hin għall-epatite B jew C, jekk joghġbok ara t-tagħrif dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk Trizivir jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bil-virus ta' l-epatite B, hu rakkomandat monitoraġġ perjodiku b'testijiet għall-funzjonament tal-fwied u *markers* tar-replikazzjoni ta' l-HBV, għax it-twaqqif ta' lamivudine jista' jirriżulta f'aggravazzjoni akuta ta' l-epatite (ara SmPC ta' Zeffix).

Pazjenti li minn qabel kienu jbatu minn funzjonament hażin tal-fwied, inkluża l-epatite attiva kronika ikollhom zieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet fil-funzjonament tal-fwied waqt terapija antiretrovirali kombinata u għandhom jiġu monitorati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm sinjali f'dawn il-pazjenti li l-disturbi fil-fwied sejjer għall-aġħar wiehed irid jara jekk it-ttrattament għandhiex titwaqqaf.

### Pazjenti infettati wkoll bil-vajrus ta' l-epatite B jew C:

Mhuwiex rakkomandat l-użu flimkien ta' ribavirin ma' zidovudine minhabba riskju akbar ta' anemija (ara sezzjoni 4.5)

### Tfal u adolexxenti

Billi m'hawnx data suffiċjenti, l-użu ta' Trizivir fit-tfal jew adolexxenti mhux rakkomandat. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva huma partikolarment diffiċli biex tidentifikhom.

## Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b' deficjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi mohbija jew residwi li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tal-CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite b' *cytomegalovirus*, infezzjonijiet lokali jew mifruxa b' *mycobacterium*, u pnemonjab' *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomi ta' infammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u jistgħu jseħhu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

## Ostejonekrozi

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba hafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, trażzin serju fl-immunita', *body mass index* għoli), każijiet ta' nekrozi fl-għadam instab li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b' HIV avvanzat u/jew użu ta' terapija antiretrovirali kombinata (CART) fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi ugiġh jew eġħbusija fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

## Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li Trizivir jew kull terapija antiretrovirali oħra ma jfejqux infezzjoni ta' HIV u li dawn ikunu għadhom jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra ta' l-infezzjoni HIV. Għalhekk il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika stretta minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' dan il-disturbi assoċjat.

## Infart mijokardijaku

Studji osservazzjonali urew assoċjazzjoni bejn infart mijokardiku u l-użu ta' abacavir. Dawk studjati kienu l-aktar pazjenti b'esperjenza antiretrovirali. Data minn studji kliniċi urew numri limitati ta' infarti mijokardiċi u ma setatx tkun eskluża zieda żgħira fir-riskju. Fuq kollox id-data disponibbli minn kohort osservazzjonali u minn studji bl-addoċċ juru xi inkonsistenza u allura la jistgħu jikkonfermaw u lanqas jinnegaw relazzjoni bejn trattament b' abacavir u r-riskju ta' infart mijokardiku. Sa llum, ma hemm l-ebda mekkaniżmu bijoloġiku stabbilit biex jispjega zieda potenzjali fir-riskju. Meta jkun preskritt Trizivir, għandha tittiehed kull azzjoni biex tipprova timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni tad-demmm, u xaham għoli fid-demmm).

## Trasmissjoni

Filwaqt li trażzin virali effettiv b' terapija antiretrovirali ntweraw li jnaqqas b' mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet skont linji gwida nazzjonali sabiex tiġi pprevenuta trasmissjoni.

## Interazzjonijiet Bejn il-Mediċini:

Sa llum għad ma kienx hawn *data* biżżejjed dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Trizivir meta jingħata fl-istess hin mal-mediċini NNRTI jew PI (ara t-taqsimha 5.1).



Trizivir m'għandux jittiehed flimkien ma' kwalunkwe prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine jew ma' prodotti mediċinali li fihom emtricitabine.

Għandu jiġi evitat l-użu flimkien ta' stavudine u zidovudine (ara sezzjoni 4.5)

It-tahlita ta' lamivudine ma' cladribine mhux rakkomandata.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Trizivir fih abacavir, lamivudine u zidovudine, għalhekk kwalunkwe interazzjonijiet identifikati għal dawn il-mediċini individwali huma rilevanti għal Trizivir. Studji kliniċi wrew li m'hemm l-ebda interazzjonijiet sinifikanti b'mod kliniku bejn abacavir, lamivudine u zidovudine.

Abacavir jiġi mmetabolizzat permezz tal-enzimi UDP-glucuronyltransferase (UGT) u tal-alkoħol dehydrogenase; l-għoti tiegħu flimkien ma' indutturi jew impedituri tal-enzimi UGT jew flimkien ma' sustanzi li jitnehhew permezz tal-alkoħol dehydrogenase jista' jibdel l-esponiment għal abacavir. Zidovudine jiġi mmetabolizzat l-aktar mill-enzimi UGT; l-għoti tiegħu flimkien ma' indutturi jew impedituri tal-enzimi UGT jista' jibdel l-esponiment għal zidovudine. Lamivudine jitneħħa mill-kliewi. Tneħħija attiva ta' lamivudine mill-kliewi għal ġol-awrina hija medjata permezz ta' trasportaturi ta' katjoni organiċi (OCTs); l-għoti ta' lamivudine ma' impedituri ta' OCT jista' jzid l-esponiment għal lamivudine.

Abacavir, lamivudine u zidovudine mhumiex immetabolizzati b'mod sinifikanti permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P<sub>450</sub> (bħal ma huma CYP 3A4, CYP 2C9 jew CYP 2D6) u lanqas ma jimpedixxu jew jinduċu din is-sistema ta' enzimi. Għalhekk, f'tit li xejn hemm possibbiltà għal interazzjonijiet ma' mediċini antiretrovirali impedituri ta' protease, mhux nukleosidi u prodotti mediċinali oħra mmetabolizzati mill-enzimi P<sub>450</sub> prinċipali.

Studji ta' interazzjoni twettqubiss fl-adulti. Il-lista t'hawn taht m'għandiex tkun ikkunsidrata bħala kompluta iżda hija tipika tal-klassijiet studjati.

| Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku        | Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)<br>(Kif x'aktarx jaħdem)                | Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien      |
|--|--|--|
| <b>PRODOTTI MEDIĊINALI ANTIRETROVIRALI</b> |  |  |
| Didanosine/Abacavir                        | L-interazzjoni ma' gietx studjata.   | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. |
| Didanosine/Lamivudine                      | L-interazzjoni ma' gietx studjata.   |  |
| Didanosine/Zidovudine                      | L-interazzjoni ma' gietx studjata.   |  |
| Stavudine/Abacavir                         | L-interazzjoni ma' gietx studjata.   | It-tahlita mhijiex irrakkomandata.           |
| Stavudine/Lamivudine                       | L-interazzjoni ma' gietx studjata.   |  |
| Stavudine/Zidovudine                       | Antagonizmu in vitro fl-attività kontra l-HIV bejn stavudine u zidovudine jista' |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja taż-żewġ mediċini.   |   |
| <b>PRODOTTI ANTIINFETTIVI</b>  |  |   |
| Atovaquone/Abacavir  | L-interazzjoni ma ġietx studjata.  | Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf.   |
| Atovaquone/Lamivudine  | L-interazzjoni ma ġietx studjata.  |   |
| Atovaquone/Zidovudine (750 mg darbtejn kuljum mal-ikel/200 mg tliet darbiet kuljum)                                    | L-AUC ta' Zidovudine ↑33%<br>L-AUC ta' Atovaquone ↔  |   |
| Clarithromycin/Abacavir  | L-interazzjoni ma ġietx studjata   | Issepara l-ġhoti ta' Trizivir u clarithromycin b'tal-anqas sagħtejn   |
| Clarithromycin/Lamivudine  | L-interazzjoni ma ġietx studjata.  |   |
| Clarithromycin/Zidovudine (500 mg darbtejn kuljum/100 mg kull 4 sigħat)  | L-AUC ta' Zidovudine ↓12%  |   |
| Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir  | L-interazzjoni ma ġietx studjata.  | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Trizivir sakemm il-pazjenti ma jkollux indeboliment tal-kliewi (Ara Sezzjoni 4.2).<br><br>Meta jkun hemm il-htieġa ta' ġhoti flimkien ma' co-trimoxazole, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod kliniku. Doži għoljin ta' trimethoprim/sulfamethoxazole għall-kura ta' pulmonite kkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) u toxoplasmosis ma ġewx studjati u għandhom jiġu evitati. |
| Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg darba kuljum għal 5 ijiem/doża wahda ta' 300mg) | Lamivudine: L-AUC ↑40%<br><br>Trimethoprim: L-AUC ↔<br>Sulfamethoxazole: L-AUC ↔<br><br>(impediment tat-trasportatur tal-katjoni organiċi) |   |
| Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Zidovudine  | L-interazzjoni ma ġietx studjata.  |   |

| <b>Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku</b> | <b>Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)</b> | <b>Rakkommandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien</b>   |
|--|---|--|
| <b>ANTIFUNGALI</b>                         |   |  |
| Fluconazole/Abacavir                       | L-interazzjoni ma ġietx studjata.                                     | Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' |
| Fluconazole/Lamivudine                     | L-interazzjoni ma ġietx studjata.                                     |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Fluconazole/Zidovudine<br>(400 mg darba kuljum/200 mg<br>tliet darbiet kuljum) | L-AUC ta' Zidovudine ↑74%<br>(impediment ta' UGT)  | tossicità ta' zidovudine (ara<br>sezzjoni 4.8).   |
| <b>ANTIMIKOBATTERIĊI</b>   |  |   |
| Rifampicin/Abacavir  | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.<br><br>Hemm il-possibbiltà li l-<br>koncentrazzjonijiet ta'<br>abacavir fil-plażma jonqsu<br>kemxejn permezz ta'<br>induzzjoni ta' UGT. | M'hemmx dejta biżżejjed<br>biex jiġi rakkomandat<br>aġġustament fid-doża.   |
| Rifampicin/Lamivudine  | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.   | M'hemmx dejta biżżejjed<br>biex jiġi rakkomandat<br>aġġustament fid-doża.   |
| Rifampicin/Zidovudine<br>(600mg darba kuljum/200 mg<br>tliet darbiet kuljum)   | L-AUC ta' Zidovudine ↓48%<br>(induzzjoni ta' UGT)  |   |
| <b>ANTIKONVULŻIVI</b>  |  |   |
| Phenobarbital/Abacavir   | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.<br><br>Hemm il-possibbiltà li l-<br>koncentrazzjonijiet ta'<br>abacavir fil-plażma jonqsu<br>kemxejn permezz ta'<br>induzzjoni ta' UGT. | M'hemmx dejta biżżejjed<br>biex jiġi rakkomandat<br>aġġustament fid-doża.   |
| Phenobarbital/Lamivudine   | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.   |   |
| Phenobarbital/Zidovudine   | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.<br><br>Hemm il-possibbiltà li l-<br>koncentrazzjonijiet ta'<br>abacavir fil-plażma jonqsu<br>kemxejn permezz ta'<br>induzzjoni ta' UGT. |   |
| Phenytoin/Abacavir   | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.<br><br>Hemm il-possibbiltà li l-<br>koncentrazzjonijiet ta'<br>abacavir fil-plażma jonqsu<br>kemxejn permezz ta'<br>induzzjoni ta' UGT. | M'hemmx dejta biżżejjed<br>biex jiġi rakkomandat<br>aġġustament fid-doża.<br>Immonitorja il-<br>koncentrazzjonijiet ta'<br>phenytoin. |
| Phenytoin/Lamivudine   | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.   |   |
| Phenytoin/Zidovudine   | L-AUC ta' Phenytoin ↑↓   |   |
| Valproic acid/Abacavir   | L-interazzjoni ma gietx<br>studjata.   | Minhabba li hija disponibbli<br>biss dejta limitata s-sinifikat   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Valproic acid/Lamivudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata.              | kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossicità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8). |
| Valproic acid/Zidovudine (250 mg jew 500 mg tliet darbiet kuljum/100 mg tliet darbiet kuljum) | L-AUC ta' Zidovudine ↑80% (impediment ta' UGT) |  |

| <b>Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku</b>                     | <b>Interazzjoni Tbidil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)</b>   | <b>Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien</b>   |
|--|---|--|
| <b>ANTIISTAMINI (ANTAGONISTI TAR-RICETTUR H2 TAL-ISTAMINA)</b> |   |  |
| Ranitidine/Abacavir  | L-interazzjoni ma gietx studjata.   | Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża.   |
| Ranitidine/Lamivudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata.<br><br>Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b' mod kliniku. Parti biss minn ranitidine titnehha permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi. |  |
| Ranitidine/Zidovudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata  |  |
| Cimetidine/Abacavir  | L-interazzjoni ma gietx studjata.   | Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża.   |
| Cimetidine/Lamivudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata.<br><br>Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b' mod kliniku. Parti biss minn cimetidine titnehha permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi. |  |
| Cimetidine/Zidovudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata.   |  |
| <b>ĊITOTOSSIĊI</b>   |   |  |
| <b>Cladribine/Lamivudine</b>                                   | Interazzjoni mhux studjata<br><br><i>In-vitro</i> lamivudine jwaqqaf il-fosforilizzazzjoni intraċellulari ta' cladribine li   | L-użu ta' lamivudine ma' cladribine fl-istess hin mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | potenzjalment twassal għal riskju ta' nuqqas ta' effiċċjenza ta' cladribine fil-kazijiet ta' tahlit fl-isfond kliniku. Ċerti sejbiet kliniċi ukoll juru l-possibiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine. |   |
| <b>OPIOJDI</b>   |   |   |
| Methadone/Abacavir (40 sa 90mg darba kuljum għal 14-il ġurnata /doża wahda ta' 600mg, imbagħad 600mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) | Abacavir: L-AUC ↔<br>Is- Cmax ↓35%<br><br>Methadone: Il-CL/F ↑22%   | Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8). |
| Methadone/Lamivudine   | L-interazzjoni ma gietx studjata  | Aktarx li ma jsirx aġġustament fid-doża ta' metadone għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti; jista' jkun li kultant tkun mehtieġa titrazzjoni mill-gdid tad-doża.     |
| Methadone/Zidovudine (30 sa 90 mg darba kuljum/200 mg kull 4 sigħat)   | L-AUC ta' Zidovudine ↑43%<br>L-AUC ta' Methadone ↔  |   |
| <b>RETINOJDI</b>   |   |   |
| Komposti retinojd (eż. isotretinoin)/Abacavir  | L-interazzjoni ma gietx studjata<br><br>Interazzjoni hija possibbli minhabba r-rotta komuni ta' eliminazzjoni permezz ta' alkoħol dehydrogenase.  | M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.   |
| Komposti retinojd (eż. isotretinoin)/Lamivudine<br>L-ebda studji dwar interazzjoni   | L-interazzjoni ma gietx studjata  |   |
| Komposti retinojd (eż. isotretinoin)/Zidovudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata  |   |

| <b>Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku</b> | <b>Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)</b> | <b>Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien</b>               |
|--|---|--|
| <b>URIKOSURICI</b>                         |   |  |
| Probenecid/Abacavir                        | L-interazzjoni ma gietx studjata                                      | Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Probenecid/Lamivudine   | L-interazzjoni ma gietx studjata   | kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossicità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).   |
| Probenecid/Zidovudine (500 mg erba' darbiet kuljum/2mg/kg tliet darbiet kuljum) | L-AUC ta' Zidovudine ↑106%<br><br>(Impediment ta' UGT)   |  |
| <b>MIXXELLANJA</b>  |  |  |
| Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/doża waħda ta' 600mg)                 | Abacavir: L-AUC ↑41%<br>Ethanol: L-AUC ↔<br><br>(Impediment ta' alkohol dehydrogenase)   | Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.   |
| Ethanol/Lamivudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata.  |  |
| Ethanol/Zidovudine  | L-interazzjoni ma gietx studjata.  |  |
| Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/ Lamivudine                     | Doża waħda ta' lamivudine soluzzjoni orali 300 mg<br><br>Lamivudine:<br>AUC ↓ 14%; 32%; 36%<br>C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%. | Meta possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Trizivir ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkohol ieħor b'azzjoni ożmotika jew alkohol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-għoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat. |

Taqsiriet ↑ = Żieda; ↓ = tnaqqis; ↔ = l-ebda tibdil sinifikanti; AUC = l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-hin; C<sub>max</sub> = l-ogħla koncentrazzjoni osservata; CL/F = tneħhija li tidher wara doża orali

Taħrix ta' anemija minhabba ribavirin kienet irrappurtata meta zidovudine jkun jagħmel parti mill-iskeda ta' kura wżata għall-kura tal-HIV għalkemm il-mekkaniżmu preċiż ta' kif dan iseħħ għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhuwiex irrakkomandat minhabba zieda fir-riskju ta' anemija (ara sezzjoni 4.4). Għandu jitqies li tintuża mediċina oħra minflok zidovudine fi skeda ta' ART imħallta jekk din tkun diġà stabbilita. Din tkun importanti b' mod partikolari f' pazjenti bi storja ta' anemija kkawżata minn zidovudine fil-passat.

Kura, speċjalment terapija akuta, flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jkunu nefrotossiċi jew mijelosoppressivi (eż. pentamidine sistemiku, dapsone, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine u doxorubicin) tista' wkoll iżżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi għal zidovudine (ara sezzjoni 4.8). Jekk tkun meħtieġa terapija bi Trizivir flimkien ma' kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali għandu jkun hemm attenzjoni aktar mis-soltu għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi u l-parametri ematoloġiċi u, jekk meħtieġ id-doża ta' waħda mis-sustanzi jew aktar għandha titnaqqas.

Dejta limitata minn provi kliniċi ma turix riskju oġġla b' mod sinifikanti ta' reazzjonijiet avversi meta zidovudine jingħata ma' cotrimoxazole (ara l-informazzjoni dwar interazzjoni hawn fuq marbuta ma' lamivudine u co-trimoxazole), pentamidine aerosolizzata, pyrimethamine u acyclovir fid-dozi użati għall-profilassi.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Bħala regola ġenerali, meta wiehed jiddeċiedi li juża sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f' nisa tqal biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju li l-HIV tghaddi minghand l-omm għat-tarbija tat-twelid, għandha titqies id-dejta mill-animali kif ukoll l-esperjenza klinika f' nisa tqal. Fil-każ prezent l-użu ta' zidovudine f' nisa tqal, flimkien mal-kura ta' trabi wara t-twelid, wera li jnaqqas ir-rata tat-trasmissjoni ta' l-HIV mill-omm għall-fetu. M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Trizivir waqt it-tqala. Ammont moderat ta' dejta dwar nisa tqal li kienu qed jieħdu s-sustanzi attivi individwali abacavir, lamivudine u zidovudine lamivudine f' daqqa ma jindika l-ebda tossiċità ta' formazzjoni difettuża (aktar minn 300 riżultat minn esponimenti fl-ewwel trimestru). Ammont kbir ta' dejta dwar nisa tqal li kienu qed jieħdu lamivudine jew zidovudine ma jindikaw l-ebda tossiċità ta' formazzjoni difettuża (aktar minn 3000 riżultat li kull wiehed minnhom kien minn esponiment fl-ewwel trimestru, u li minnhom aktar minn 2000 riżultat kien jinvolvi l-esponiment kemm għal lamivudine kif ukoll għal zidovudine). Ammont moderat ta' dejta (aktar minn 600 riżultat mill-ewwel trimestru) ma jindika l-ebda formazzjoni difettuża għal abacavir. Ir-riskju ta' formazzjoni difettuża mhux probabbli fil-bnedmin fuq bażi tal-ammont moderat ta' dejta msemmija hawnhekk.

Is-sustanzi attivi ta' Trizivir jistgħu jimpedixxu r-replikazzjoni tad-DNA fiċ-ċelluli, zidovudine intwera li seta' jikkawża kanċer meta jgħaddi mill-plaċenta fi studju wiehed fuq l-animali u abacavir intwera li seta' jikkawża kanċer fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Għal pazjenti infettati wkoll bl-epatite li qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li fihom lamivudine bħal ma huwa Trizivir u li sussegwentement johorġu tqal, għandha titqies il-possibbiltà li l-epatite terġa' titfaċċa mill-ġdid meta lamivudine jitwaqqaf.

##### *Disfunzjoni tal-mitokondrija*

Analogi ta' nukleosidi u nukleotidi ntwerew li jikkawżaw gradi differenti ta' ħsara fil-mitokondrija *in vitro* u *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi negattivi għall-HIV li kienu esposti għal analogi ta' nukleosidi fil-ġuf u/jew wara t-twelid (ara sezzjoni 4.4).

##### Treddigh

Abacavir u l-metaboliti tiegħu johorġu fil-halib tal-firien li jkunu qegħdin iredgħu. Abacavir johroq ukoll fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Abbazi ta' aktar minn 200 par ta' omm/wild ikkurati għall-HIV, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi mredgħin ta' ommijiet ikkurati għal HIV huma baxxi hafna (< 4% tal-konċentrazzjonijiet fis-serum maternali) u jonqsu progressivament għal livelli li ma jiġux rilevati meta trabi mredgħin jilhq u l-età ta' 24 ġimgħa. Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar is-sigurtà ta' abacavir u lamivudine meta mogħtija lil trabi li għandhom inqas minn tliet xhur.

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 200 mg zidovudine lil nisa infettati bl-HIV, il-konċentrazzjoni medja ta' zidovudine kienet simili fil-ħalib u fis-serum tal-bniedem.

Hu rakkomandat li l-ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx iredgħu lit-trabi tagħhom taħt l-ebda cirkostanza, biex ma jgħaddulhomx l-HIV.

### Fertilità

Studji fl-animali urew li la abacavir u lanqas lamivudine m'għandhom xi effett fuq il-fertiltà (ara s-sezzjoni 5.3). Fl-irgħiel zidovudine ma ntweriex li jaffettwa l-għadd, il-morfologija u l-motiltà tal-isperma.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil ta' effetti avversi ta' Trizivir ta' minn iżomm f'moħħu meta qed tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex isuq jew ihaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Jeżistu rapporti ta' reazzjonijiet avversi għal abacavir, lamivudine u zidovudine kemm meta ntuzaw separatament u kemm flimkien fit-terapija għall-marda HIV. Billi Trizivir fih abacavir, lamivudine u zidovudine, ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn it-tahlitiet jista' wiehed jistennihom.

##### Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi rrapportati bis-sustanzi ndividwali

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b' abacavir, lamivudine u zidovudine jidhru fit-Tabella 1. Huma elenkati skond is-sistema tal-ġisem, klassi ta' l-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna (>1/10), komuni (>1/100 sa <1/10), mhux komuni (>1/1,000 sa <1/100), rari (>1/10,000 sa <1/1,000) rari ħafna (<1/10,000). Trid tinghata attenzjoni biex tiġi eliminata l-possibiltà ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva fil-każ li jitfaċċaw xi sintomi minn dawn.



**Tabella1:** Rapport ta' reazzjonijiet avversi ma' komponenti individwali ta' Trizivir

| Abacavir  | Lamivudine   | Zidovudine  |
|---|--|---|
| <b>IMPORTANTI: għaltagħrif dwar sensitività eċċessiva għal abacavir, ara l-informazzjoni hawn taħt, taħt id-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</b> |  |   |
| <b>Sensittività eċċessiva għal Abacavir</b>   |  |   |
| <b><i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i></b>  |  |   |
|   | <i>Mhux komuni:</i> newtropsenja, anemija (it-tnejn kultant qawwijin) tromboċitopenja<br><i>Rari hafna:</i> aplasia ta' ċelluli ħomor puri | <i>Komuni:</i> anemija, newtropsenja u lewkopenija<br><i>Mhux komuni:</i> tromboċitopenja u panċitopenja b' <i>hypoplasia</i> tal-mudullun.<br><i>Rari:</i> aplasia ta' ċelluli ħomor puri<br><i>Rari hafna:</i> anemija aplastika. |
| <b><i>Disturbi fis-sistema immuni</i></b>   |  |   |
| <i>Komuni:</i> sensitività eċċessiva  |  |   |
| <b><i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i></b>  |  |   |
| <i>Komuni:</i> anoressija<br><i>Rari Hafna:</i> Aċidożi lattika   | <i>Rari Hafna:</i> Aċidożi lattika   | <i>Rari:</i> anoressija, aċidożi lattika fl-assenza ta' nuqqas ta' ossiġnu  |
| <b><i>Disturbi psikjatriċi</i></b>  |  |   |
|   |  | <i>Rari:</i> ansjeta', depressjoni  |
| <b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>  |  |   |
| <i>Komuni:</i> ugiġh ta' ras  | <i>Komuni:</i> ugiġh ta' ras, insomnja.<br><i>Rari hafna:</i> newropatija periferali(paresteżija)  | <i>Komuni hafna:</i> ugiġh ta' ras.<br><i>Komuni:</i> sturdament<br><i>Rari:</i> insomnja, paresteżija, hafna nġhas,, nuqqas ta' akutezza mentali, konvulżjonijiet.   |
| <b><i>Disturbi fil-qalb</i></b>   |  |   |
|   |  | <i>Rari:</i> kardjomijopatija   |
| <b><i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i></b>  |  |   |
|   | <i>Komuni:</i> soġhla, sintomi fl-imnieher   | <i>Mhux komuni:</i> qtiġh ta' nifs<br><i>Rari:</i> soġhla   |
| <b><i>Disturbi gastro-intestinali</i></b>   |  |   |
| <i>Komuni:</i> tqallih, rimettar, dijarea<br><i>Rari:</i> pankreatite   | <i>Komuni:</i> tqallih, rimettar, ugiġh ta' żaqq, dijarea<br><i>Rari:</i> zieda fl- <i>amylase</i> tas-serum u pankreatite                 | <i>Komuni hafna:</i> tqallih<br><i>Komuni:</i> rimettar, ugiġh ta' żaqq, dijarea<br><i>Mhux komuni:</i> ugiġh mill-gass fl-istonku<br><i>Rari:</i> pigmentazzjoni tal-mukoza tal-ħalq, disturbi fit-toġhma, pankreatite.            |
| <b><i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i></b>  |  |   |
|   | <i>Mhux komuni:</i> zieda fl-enzimi tal-fwied u l-bilirubina   | <i>Komuni:</i> zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied u bilirubina<br><i>Rari:</i> disturbi fil-fwied bħal-epatomegalija bi steatożi  |
| <b><i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i></b>  |  |   |
| <i>Komuni:</i> raxx,(mingħajr sintomi sistemiċi)  | <i>Komuni:</i> raxx, alopeċja  | <i>Mhux komuni:</i> raxx u prurite<br><i>Rari:</i> pigmentazzjoni tad-dwiefer u l-ġilda,  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <i>Rari hafna:</i> eritema multiformi, sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolizi tossika epidermali |  | urtikarja u għaraq   |
| <b>Abacavir</b>  | <b>Lamivudine</b>  | <b>Zidovudine</b>  |
| <b><i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i></b>                                   |  |  |
|  | <i>Komuni:</i> artralġja, disturbi fil-muskoli<br><i>Rari:</i> rabdomijoloji | <i>Komuni:</i> mijalġja<br><i>Mhux komuni:</i> mijopatija  |
| <b><i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i></b>   |  |  |
|  |  | <i>Rari:</i> awrinar ta' spiss   |
| <b><i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i></b>  |  |  |
|  |  | <i>Rari:</i> ġinekomastja  |
| <b><i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i></b>                               |  |  |
| <i>Komuni:</i> deni, letarġija, għeja  | <i>Komuni:</i> għeja, ma thossokx f' siktek, deni                            | <i>Komuni:</i> ma thossokx f' siktek,<br><i>Mhux komuni:</i> deni, uġiġh ma' kullimkien u astenja.<br><i>Rari:</i> ksieħ, uġiġh fis-sider u sindromu jixbah l-influenza. |

Hafna mir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella jsehħu b' mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letarġija, raxx) f'pazjenti b' sensitività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, pazjenti li jkollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu vvalutati bir-reqqa għall-preżenza ta' din is-sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportatakażijiet rari hafna ta' eritemamultiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekrolizi epidermali tossika fejn ma setgħetx tiġi esklużasensittività eċċessiva għal abacavir. F'każijiet bħal dawn prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu għal kollox.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Sensittività eċċessiva għal abacavir*

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taħt. Dawn ġew identifikati jew minn studji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk li ġew irrapportati f' mill-inqas 10% tal-pazjenti b' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva huma f' test b' tipa grassa.

Kwazi l-pazjenti kollha li jizviluppaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jkollhom deni u/jew raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali) bħala parti mis-sindromu, madankollu sehħew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħra jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letarġija u telqa.

*Ġilda*

**Raxx**(ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali)

*Passaġġ gastrointestinali*

**Dardir, rimettar, dijarea, uġiġh addominali, ulċeri fil-ħalq**

*Passaġġ respiratorju*

**Dispnea, sogħla**, uġiġh fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà respiratorja fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja

*Mixxellanji*

**Deni, letarġija, telqa**, edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i> | <b>Ugħigh ta' ras</b> , parastesija   |
| <i>Ematoloġiċi</i>             | Limfopenija   |
| <i>Fwied/frixa</i>             | <b>Testijiet elevatital-funzjoni tal-fwied</b> , epatite, insuffiċjenza tal-fwied |
| <i>Muskuloskelettriċi</i>      | <b>Mijalgja</b> , rarament mijolisi, artralġja, żieda fil-creatine phosphokinase  |
| <i>Uroloġija</i>               | Krejinina għolja, insuffiċjenza renali  |

Sintomi relatati m' din l-HSR jaggravaw b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u f'każijiet rari, kienu fatali.

Jekk abacavir jerga' jinbeda wara HSR għal abacavir daniwassal biex is-sintomi jergħu jiffaċċaw wara ftit sigħat. Din ir-rikaduta tal-HSR hija normalment aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt. Reazzjonijiet simili seħħew ukoll b'mod mhux frekwenti wara li abacavir reġa' inbeda f'pazjenti li kellhom biss wieħed mis-sintomi ewlenin ta' sensitività eċċessiva (ara hawn fuq) qabel ma waqqfu abacavir; u f'okkażjonijiet rari hafna dehru wkoll f'pazjenti li reġgħu bdew it-terapija mingħajr ma kien kellhom ebda sintomu preċedenti ta' HSR (jiġifieri pazjenti li qabel kienu kunsidrati li kienu jittolleraw abacavir).

Reazzjonijiet avversi fid-demem b'zidovudine

Anemija, newtopenja u lewkopenja seħħew aktar spiss b'doża għolja (1,200-1,500 mg kuljum) u f'pazjenti bil-disturbia ta' HIV avanzata (speċjalment meta jkun hemm riżerva batuta ta' mudullun fl-għadam qabel tibda l-kura) u partikolarment f'pazjenti b'għadd ta' ċelluli CD4 inqas minn 100/mm<sup>3</sup>. Tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-terapija jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.4). L-anemija tista' tohloq il-ħtieġa ta' trasfuzjonijiet.

L-inċidenza ta' newtopenja żdiedet ukoll f'dawk il-pazjenti li l-għadd tan-newtrofil, il-livelli ta' emoglobina u l-livelli ta' vitamina B<sub>12</sub> fis-serum tagħhom kienu baxxi meta bdew it-terapija b' zidovudine.

#### Acidoži lattika

Il-kura b'zidovudine għet assoċjata ma' każi ta' acidoži lattika, xi drabi fatali, xi drabi assoċjata ma' epatomegalija u steatoži tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

#### Lipoatrofija

Il-kura b'zidovudine għet assoċjata ma' tnaqqis fix-xaħam ta' taht il-gilda li huwa l-iktar evidenti fil-wiċċ, fir-riglejn u fil-warrani. Il-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu Trizivir għandhom jiġu eżaminati u għandhom jiġu mistoqsijin ta' spiss għal sinjali ta' lipoatrofija. Meta jinstab żvilupp bħal dan, il-kura b'Trizivir ma għandhiex titkompla (ara sezzjoni 4.4).

#### Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiziedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

### Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b' deficjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi moħbija jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrapportat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

### Ostejonekrozi

Każijet ta' nekrozi fl-għadam instab li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIVavvanzat jew użu ta' terapija antiretrovirali kombinata (CART) fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9. Doża eċċessiva**

Għad ma teżistix xi esperjenza ta' doża eċċessiva ta' Trizivir. L-ebda sintomi jew sinjali speċifiċi ma ġew identifikati wara xi doża eċċessiva akuta ta' zidovudine jew lamivudinebarra minn dawk elenkati bħala reazzjonijiet avversi. Ma kienx hemm fatalitajiet, u l-pazjenti kollha għaddilhom. Doži waħdanin ta' mhux aktar minn 1,200 mg u doži ta' kuljum ta' mhux aktar minn 1,800 mg ta' abacavir ġew mogħtija lil pazjenti fi studji kliniċi. Ma kienx hemm rapporti ta' reazzjonijiet avversi. L-effetti ta' doži aktar għolja mhumiex magħrufa.

Fil-każ ta' doża eċċessiva il-pazjent għandu jkun monitorjat għal tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u għandu jingħata l-għajna permezz tat-trattament normali li jkun hemm bżonn. Billi lamivudine jista' jiġi dijaliżżat, dijaliżi kontinwa tad-demmi tista' tiġi użata fit-kura ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma ġietx studjata. Dijaliżi tad-demmi u dijaliżi tal-peritoneum jidher li kellhom effett żgħir fuq it-tneħħija ta' zidovudine, biss iżidu t-tneħħija ta' *glucuronidemetabolite*. Mhux magħruf jekk abacavir jistax jitneħħa b' dijaliżi tal-peritoneum jew b' dijaliżi tad-demmi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1. Propjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, antivirali għall-kura ta' infezzjonijiet b'HIV. Kodiċi ATC: J05AR04

Mekkaniżmu ta' azzjoni: Abacavir, lamivudine u zidovudine huma kollha NRTIs, u huma inibituri selettivi ta' l-HIV-1 u l-HIV-2. Dawn it-tliet prodotti mediċinali huma kollha metabolizzati b'*kinases* intracellulari għat-trifosfat (TP) 5'- rispettiv tagħhom. Lamivudine-TP, carbovir-TP (il-forma attiva tat- triphosphate ta' abacavir) u zidovudine-TP huma substrati għal, u

inibituri kompetittivi ta', *HIV reverse transcriptase (RT)*. Madankollu, l-attivitá antivirali ewlenija tagħhom hi permezz ta' l-inkorporazzjoni tal-forma monofosfat fil-katina virali tad-DNA, li tirriżulta fit-tmiem tal-katina. Abacavir, lamivudine u zidovudine triphosphatesjuru ferm inqas affinitá ma' *polymerases* tad-DNA taċ-ċelluli li jkunu qegħdin fihom.

Ma deher ebda effett antagonistiku *in vitro* b'lamivudine u b'antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: didanosine, nevirapine). L-effetti antagonistiki *in vitro* deheru b'zidovudine u b'antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: didanosine u interferon-alpha). L-attivitá antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma gietx antagonizzata meta kkombinat mal-inibituri reverse transcriptase nukleoside (NRTIs - nucleoside reverse transcriptase inhibitors) didanosine, emtricitabine, stavudine jew tenofovir, l-inibitur reverse transcriptase mhux nukleoside (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) nevirapine, jew l-inibitur tal-protease (PI - protease inhibitor) amprenavir.

Reżistenza in vitro: Ir-reżistenza ta' l-HIV-1 għal lamivudine tigrí minhabba l-iżvilupp ta' bidla fl-*amino acid* ta' M184I jew iżjed spiss ta' M184V viċin is-sit attiv ta' *RT* tal-virus.

Iżolati ta' l-HIV reżistenti għal abacavirġew magħżula *in vitro* u ġew assoċjati ma bidliet genotipiċi speċifiċi f'*RT codon region* (codons M 184V, K65R, L74V, u Y115F). Reżistenza anti-virali għal abacavir tiżviluppa relattivament bil-mod *in vitro*, u tkun teħtieġ mutazzjonijiet multipli biex tilhaq zieda klinikament rilevanti fl-EC<sub>50</sub> fuq il-virus tip selvaġġ.

Resistenza in vivo (pazjenti li qatt ma ngħatalhom kura): Il-varjanti ta' M184V u M184I issibhom f'pazjenti nfettati bl-HIV-1 li jingħataw trattament antiretrovirali li fih lamivudine. Hafna mill-pazjenti li esperjenzaw falliment viroloġiku, fi studju kliniku prinċipali b'Combivir (kumbinazzjoni ta' doża fissa ta' lamivudine u zidovudine), b'sistema ta' kura li fiha abacavir jew ma wrew l-ebda bidla relatata ma' NRTI mill-livell bażiku (15 %) jew inkella selezzjoni ta' M184V jew M184I biss (78 %). Il-frekwenza ta' selezzjoni totali għal M184V jew M184I kienet għolja (85 %) u ma kienetx osservata selezzjoni ta' L74V, K65R u Y115F (ara t-Tabella). Instabu wkoll mutazzjonijiet analogi ta' thymidine (TAMs) li huma magħżula minn zidovudine (8 %).

| Terapija                               | Abacavir + Combivir |
|--|---------------------|
| <b>Numru ta' Suġġetti</b>              | 282                 |
| <b>Numru ta' fallimenti viroloġiċi</b> | 43                  |
| <b>Numru ta' Ġenotipi fuq Kura</b>     | 40 (100 %)          |
| K65R                                   | 0                   |
| L74V                                   | 0                   |
| Y115F                                  | 0                   |
| M184V/I                                | 34 (85 %)           |
| TAMs <sup>1</sup>                      | 3 (8 %)             |

1. Numru ta' suġġetti b'≥1 TAM.

TAMs jistgħu ikunu magħżula meta analogi ta' *thymidine* ikollhom x'jaqsmu ma' abacavir. F'meta-analizi ta' sitt studji kliniċi, it-TAMs ma kienux magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir mingħajr zidovudine (0/127), imma kienu magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir u l-analogu ta' thymidine zidovudine (22/86, 26 %). Barra minn hekk, tnaqqset is-

selezzjoni ta' L74V u K65R meta inghataw flimkien ma ZDV (K65R: minghajr ZDV: 13/127, 10 %; ma' ZDV: 1/86, 1 %; L74V: minghajr ZDV: 51/127, 40 % ma' ZDV: 2/86, 2 %).

*Resistenza in vivo (pazjenti b'esperjenza ta' kura):* Il-varjanti ta' M184V jew M184I issibhom f'pazjenti nfettati bl-HIV-1 li jinghataw trattament antiretrovirali li fih lamivudine u jaghmlu rezistenza ta' livell gholi ghal lamivudine. Data *in vitro* ghandha t-tendenza li turi li l-kontinwazzjoni ta' lamivudine f'sistema ta' kura antiretrovirali minkejja li l-izvilupp ta' M184V jista' jipprovdi attivita' antiretrovirali residwa (li tista' tigri minhabba li l-virus ma jibqax jiffunzjona sewwa). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hijiex stabbilita. Certament, id-data klinika disponibbli hija limitata hafna u ma thallix li ssir konkluzzjoni ta' min joqghod fuqha fil-qasam. F'kull cirkostanza, huwa dejjem preferibbli li jinbdew NRTI suxxettibli ghal terapija regolari b'lamivudine. Ghaldaqstant, ghandha tigi kkunsidrata terapija regolari b'lamivudine minkejja li titfaccu mutazzjoni ta' M184V biss fejn l-ebda NRTI attivi ohra ma' jkunu disponibbli. B'mod simili, il-presenza tat-TAMs tikawza rezistenza ghal ZDV.

Tnaqqis sustanzjali klinikament fis-suxxettibilita' ta' abacavir deher f'izolati klinici ta' pazjenti, b'replikazzjoni minghajr kontroll tal-virus, li kienu ttrattati minn qabel bi u huma resistenti ghal *nucleoside inhibitors* ohra. F'meta-analizi ta' hames studji klinici fejn abacavir gie miżjud biex iqawwi t-terapija, minn 166 suggett, 123 (74 %) kellhom M184V/I, 50 (30 %) kellhom T215Y/F, 45 (27 %) kellhom M41L, 30 (18 %) kellhom K70R u 25 (15 %) kellhom D67N. Ma kienx hemm K65R u L74V u Y115F ma kienux komuni ( $\leq 3$  %). Rigressjoni fl-immudellar logistiku tal-valur predikattiv tal-ġenotip (addattat għall-livell bażiku fil-plażma ta' HIV-1 RNA [V<sub>RNA</sub>], l-għadd ta' ċelloli CD4+, in-numru ta' drabi u t-tul ta' terapiji antiretrovirali fil-passat), wera li l-preżenza ta' 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza b'NRTI, kellhom x'jaqsmu ma' reazzjoni mnaqqsa fir-4 Ġimgħa ( $p=0.015$ ) jew 4 jew aktar mutazzjonijiet fil-linja medjana ta' 24 Ġimgħa ( $p\leq 0.012$ ). Barra minn hekk, il-kumpless ta' dhul 69 jew il-mutazzjoni Q151M, li l-biċċa l-kbira ssibhom ma' A62V, V751, F77L u F116Y, jaghmlu rezistenza kbira ghal abacavir.

| Mutazzjoni tal-linja bażi ta' Reverse Transcriptase  | 4 Ġimgħa (n = 166) |   |                                   |
|--|--------------------|---|-----------------------------------|
|  | n                  | Bidla Medjana vRNA (log <sub>10</sub> c/mL) | Persentaġġ b' <400 copies/mL vRNA |
| Xejn   | 15                 | -0.96                                       | 40%                               |
| <b>M184V waħdu</b>                                   | 75                 | -0.74                                       | 64%                               |
| <b>Kull mutazzjoni ta' NRTI waħda</b>                | 82                 | -0.72                                       | 65%                               |
| <b>Kull żewġ mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI</b>   | 22                 | -0.82                                       | 32%                               |
| <b>Kull tlett mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI</b>  | 19                 | -0.30                                       | 5%                                |
| <b>4 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI</b> | 28                 | -0.07                                       | 11%                               |

*Reżistenza fenotipika u cross-resistance:* Reżistenza *phenotypic* għal abacavir għanda bżonn M184V b'almenu mutazzjoni waħda oħra magħżula għal abacavir, jew M184V b'hafna TAMs. *Cross-resistance fenotipika* għal NRTI oħra bil-mutazzjoni M184V jew M184IM wahedha hija limitata. Zidovudine, didanosine, stavudine u tenofovir iżzommu l-attivita' antiretrovirali tagħhom kontra dawn it-tipi differenti ta' HIV-1. Il-preżenza ta' M184V ma' K65R tagħmel *cross-resistance* ma' abacavir, tenofovir, didanosine u lamivudine. Il-preżenza ta' M184V ma' Y115F tagħmel *cross-resistance* bejn abacavir u lamivudine. L-użu addattat ta' abacavir jista' jkun iggwidat bl-użu ta' algoritmi ta' reżistenza rakkomandata u kurrenti.

*Cross-resistance* bejn abacavir, lamivudine jew zidovudine u antiretrovirali minn klassijiet oħra e.ż Pls jew NNRTIs, mhix probabbli.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Studju kliniku kontrollat ta' placebo wiehed mehud bl-addoċċ, fejn la t-tabib u l-anqas il-pazjent ma jkun jaf x'qiegħed jingħata, qabbel taħlita ta' abacavir, lamivudine u zidovudine ma' taħlita ta' indinavir, lamivudine u zidovudine f'pazjenti ingenwi għall-kura. Minhabba l-proporzjon għoli ta' twaqqif qabel iż-żmien (42 % tal-pazjenti ma komplewx il-kura bl-addoċċ wara t-tmienja w erbghin ġimgha), ma tistax tintlaħaq konkluzjoni definittiva dwar l-ekwivalenza bejn ir-regoli ta' dieta fit-tmienja w erbghin ġimgha. Ghalkemm effett antivirali simili ġie osservat bejn regoli dwar l-ghoti ta' abacavir u indinavir f'termini ta' proporzjon ta' pazjenti b'piz virali li ma tinhassx ( $\leq 400$  kopji/ml; analiżi ta' intenzjoni ta' kura (ITT), 47 % vs 49 %; analiżi ta' kura mogħtija (AT), 86 % vs 94 % għal tagħqid ta' abacavir u indinavir rispettivament), ir-riżultati kienu f-favur it-taħlita indinavir, partikolarment fis-sub-sett ta' pazjenti b'piz virali għolja ( $> 100,000$  kopji/ml fil-linja bażi; ITT, 46 % vs 55 %; AT, 84 % vs 93 % għal abacavir u indinavir rispettivament).

ACTG5095 kien studju kliniku kkontrollat ta' placebo wiehed mehud bl-addoċċ, fejn la tabib u lanqas il-pazjent ma jkun jaf x'qiegħed jingħata, li sar f' 1147 adult infettat bl-HIV-1 li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali, fejn tqabblu 3 regimenti: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versu ZDV/3TC/EFV versu ZDV/3TC/ABC. Wara li ġew segwiti għall-perijodu medjan ta' 32 ġimgha, it-terapija triplika bit-tlett nukleosidi ZDV/3TC/ABC instabet li kienet inferjuri viroloġikament għaż-żewġ friegħi l-oħra irrispettivament mill-piz virali tal-linja bażi ( $< \text{jew} > 100,000$  kopja kull ml), b'26 % tas-sugġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC, 16 % fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV u 13% fuq il-fergħa ta' erbgha mediċini li kienu kklassifikati bhala falliment viroloġiku (HIV RNA  $> 200$  kopji kull ml. Fit-48 ġimgha il-proporzjon ta' sugġetti b'HIV RNA  $< 50$  kopja kull ml kienu 63 %, 80 % u 86 % għall-fergħat ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV u ZDV/3TC/ABC/EFV rispettivament. Il-Bord ta' Data fuq Osservazzjoni ta' Sigurta' għall-istudju waqqaf il-fergħa ZDV/3TC/ABC f'dan iż-żmien fuq bażi ta' proporzjon aktar għoli ta' pazjenti b'falliment viroloġiku. Il-fergħat l-oħra komplew bl-addoċċ. Wara li ġew segwiti għall-perijodu medjan ta' 144 ġimgha, 25 % tas-sugġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC/EFV u 26 % fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV ġew ikklassifikati li kellhom falliment viroloġiku. Ma kienx hemm differenza kbira fiż-żmien għall-ewwel falliment viroloġiku ( $p=0.73$  test *log-rank*) bejn iż-żewġ fergħat. F'dan l-istudju, iż-żieda ta' ABC ma' ZDV/3TC/EFV ma zieditx b'hafna l-effiċjenza.

|  |            | ZDV/3TC/ABC | ZDV/3TC/EFV | ZDV/3TC/ABC/EFV |
|--|------------|-------------|-------------|-----------------|
| Falliment viroloġiku HIV RNA $>200$ kopja/ml | 32 ġimgha  | 26 %        | 16 %        | 13 %            |
|  | 144 ġimgha | -           | 26 %        | 25 %            |

|   |  |      |      |      |
|---|--|------|------|------|
| Suċċess viroloġiku (48 ġimgha HIV RNA <50 kopja/ml) |  | 63 % | 80 % | 86 % |
|---|--|------|------|------|

F'pazjenti li ma jafux li qed jinghataw kura antiretrovirali b'kura ta' tagħqida ta' abacavir, lamivudine, zidovudine u efavirenz waqt studju pilota żgħir li għadu sejjer b'tikketta miftuħa, il-proporzjon ta' pazjenti b'piz virali li ma tinħassx (< 400 kopji/ml) kien madwar 90% bi 80% li kellhom < 50 kopji/ml wara kura ta' 24 ġimgha.

S'issa għad m'hawnx data dwar l-użu ta Trizivir f'pazjenti li qabel kienu għaddew minn kura qawwija, pazjenti li fuqhom terapija oħra ma ħadmux jew pazjenti b'mard avanzat (ċelluli CD4 < 50 ċelluli/mm<sup>3</sup>).

Il-grad ta' benefiċċju ta' din it-taħlita f'pazjenti li kienu għaddew minn kura qawwija minn qabel jiddependi min-natura u t-tul tat-terapija preċedenti li setgħat għażlet varjanti għal HIV-1 b'reżistenza msallba għal abacavir, lamivudine jew zidovudine.

Sa llum m'hawnx data biżżejjed dwar l-effikaċja u s-sigurta' ta' Trizivir meta jinghata flimkien ma' NNRTIs jew PIs.

## 5.2. Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Abacavir, lamivudine u zidovudine jiġu assorbiti malajr u tajjeb mill-apparat gastro-intestinali wara li jittieħdu mill-ħalq. Il-biodisponibbiltà assoluta ta' abacavir, lamivudine u zidovudine mill-ħalq f'adulti hi madwar 83 %, 80-85 % u 60-70 % rispettivament.

Fi studju farmakokinetiku ta' pazjenti infettati bl-HIV-1, il-parametri farmakokinetiċi fi stat stabbli ta' abacavir, lamivudine u zidovudine kienu l-istess meta jew Trizivir wahdu jew il-pillola bit-taħlita lamivudine/zidovudine u abacavir inghataw flimkien, u anki l-istess bħall-valuri miksuba fi studju bioekwivalenti ta' Trizivir fuq voluntieri f'saħħithom.

Studju ta' bioekwivalenza qabbel Trizivir ma' 300 mg abacavir, 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudinemeħuda flimkien. L-effett ta' l-ikel fuq ir-rata u s-somma ta' assorbiment ġie studjat ukoll. Trizivir irriżulta li kien bioekwivalenti għal 300 mg abacavir, 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudine mogħtija bħala pilloli separati għall-AUC<sub>00</sub> u C<sub>max</sub>. L-ikel naqqas ir-rata ta' assorbiment ta' Trizivir (tnaqqis żgħir C<sub>max</sub> (medja 18-32) u žieda t<sub>max</sub> (madwar siegħa), iżda mhux it-totalita' ta' l-assorbiment (AUC<sub>00</sub>). Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament rilevanti u l-ebda restrizzjonijiet ta' ikel m'huma rakkomandati għal meta jinghata Trizivir.

B'doża terapewtika (pillola wahda ta' Trizivir darbtejn kuljum) fil-pazjenti, il-medja ta' C<sub>max</sub> fi stat stabbli ta' abacavir, lamivudine u zidovudine fil-plażma huma 3.49 µg/ml (45%), 1.33 µg/ml (33 %), u 1.56 µg/ml (83 %) rispettivament. L-istess valuri għall-C<sub>min</sub> ma setgħux ikunu stabbiliti għal abacavir u huma 0.14 µg/ml (70 %) għal lamivudine u 0.01 µg/ml (64 %) għal zidovudine. Il-medja (CV) ta' AUC għal abacavir, lamivudine u zidovudine fuq intervall ta' 12-il siegħa huma 6.39 µg.h/ml (31 %), 5.73 µg.h/ml (31 %) u 1.5 µg.h/ml (47 %), rispettivament.



Żieda mhux kbira f'  $C_{max}$  (28 %) ġiet osservata dwar zidovudine meta mogħti ma' lamivudine, biss l- AUC ta' esponiment kollu ma nbidilx notevolment. Zidovudine m'għandux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' lamivudine. Effett ta' abacavir ġie osservat fuq zidovudine ( $C_{max}$  imnaqqas bi 20 %) u fuq lamivudine ( $C_{max}$  imnaqqas b'35 %).

### Distribuzzjoni

Studji ta' ġol-vina b' abacavir, lamivudine u zidovudine urew li il-volum medju li jidher ta' distribuzzjoni hu 0.8, 1.3 u 1.6 l/kg rispettivament. Lamivudine juri farmakokinetiċi lineari fuq il-medda ta' dożi terapewtiċi u tagħqid limitat ma' l-albumin maġġuri ta' proteini fil-plażma (<36 % albumin fis-serum *in vitro*). It-tagħqid ta' proteina tal-plażma f' zidovudine hu 34 % sa 38 %. Studji dwar tagħqid ta' proteina ta' plażma *in vitro* jindikaw li abacavir jingħaqad ftit jew moderatament (~ 49 %) ma' proteini ta' plażma umana f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi. Dan jindika probabbilta' zġħira ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra bl-ispostament ta' tagħqid ta' proteini mal-plażma.

Interazzjonijiet li jinvolvu spostament fis-sit mhumiex antiċipati b' Trizivir.

*Data* juru li abacavir, lamivudine u zidovudine jippenetraw is-sistema nervuża ċentrali (CNS) u jaslu sal-fluwidu ċerebrospinali. Il-proporzjonijiet medji ta' koncentrazzjonijiet ta' CSF/serum ta' lamivudine u zidovudine 2-4 siegħat wara li jittieħdu mill-ħalq kienu madwar 0.12 u 0.5 rispettivament. Kemm verament kien hemm penetrazzjoni ta' lamivudine fis-CNS u r-relazzjoni ta' dan ma' xi effikaċja klinika mhux magħruf.

Studji fuq abacavir juru proporzjon ta' CSF ma' AUC ta' plażma ta' bejn it-30 sa 44 %. Il-valuri osservati ta' l-ogħla koncentrazzjonijiet huma 9 darbiet aktar mill- $IC_{50}$  ta' abacavir ta' 0.08 µg/ml jew 0.26 µM meta abacavir jingħata f'dożi ta' 600 mg darbtejn kuljum.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' lamivudine hu rotta zġħira ta' tneħħija. Lamivudine jitneħħa prinċipalment bi tnixxija mill-kliewi ta' lamivudine mhux mibdul. Il-probabbilta' ta' interazzjonijiet ma' lamivudine hi zġħira minħabba l-ammont limitat ta' metaboliżmu tal-fwied (5-10 %) u tagħqid ftit ta' plażma.

Il-5'-*glucuronide* ta' zidovudine huwa l-metabolit prinċipali kemm fil-plażma u kemm fl-awrina, li wahdu jkopri madwar 50-80 % tad-doża li tkun ittieħdet u tneħħiet bi tnixxija mill-kliewi. 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) ġie identifikat bħala metabolit ta' zidovudine wara dożi fil-vina.

Abacavir hu prinċipalmet metabolizzat mill-fwied bejn wieħed u ieħor b'2 % tad-doża mogħtija toħroġ mill-kliewi, bħala taħlita mhux mibdul. Il-passaġġi ewlenin ta' metaboliżmu fil-bniedem huma b'alkoħol *dehydrogenase* u bi glukuridazzjoni biex jipproduċu il-5'-aċidu *carboxylic* u l-5'-glukuronid li jkopru madwar 66 % tad-doża mneħħija fl-awrina.

### Eliminazzjoni

Il-hin li ġie osservat biex il-livell ta' tneħħija ta' lamivudine jinzel bin-nofs hu minn 5 sa 7 siegħat. Il-medja ta' tneħħija sistemika ta' lamivudine hi ta' madwar 0.32 l/h/kg waqt li l-aktar tneħħija tkun mill-kliewi (> 70 %) permezz tas-sistema ta' trasport katjonika. Studji f'pazjenti bi ħsara fil-fwied juru li t-tneħħija ta' lamivudine tiġi affettwata minn funzjonament ħażin tal-

kliewi. Tnaqqis tad-doża jkun mehtieg f'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina  $\leq 50$  ml/min (ara t-taqsimha 4.2)

Fi studji dwar l-ghoti ta' ziduvudine fil-vina, il-hin biex il-livelli medji ta' plazma terminali niżlu bin-nofs kien ta' 1.1 siegħat u l-medja ta' tnehhija sistemika kienet 1.6 l/h/kg. It-tnehhija stmata ta' zidovudine mill-kliewi hi 0.34 l/h/kg, li tindika filtrazzjoni glomerulari u tiġmigh tubulari attiv fil-kliewi. Il-konċentrazzjonijiet ta' zidovudine jizjeddu f'pazjenti indeboliment serju tal-kliewi.

Il-hin medju biex il-livelli ta' abacavir jinżlu bin-nofs hu ta' madwar 1.5 siegħat. Wara doži multipli ta' 300 mg ta' abacavir mill-halq darbtejn kuljum ma kienx hemm tiġmigh notevoli ta' abacavir. It-tnehhija ta' abacavir issir permezz ta' metabolizmu tal-fwied bi tnixxijiet sussegwenti ta' metaboliti primarjament fl-awrina. Il-metaboliti u abacavir mhux mibdul ikopru madwar 83% tad-doża mogħtija ta' abacavir fl-awrina u l-kumpliment jitneħha fil-ħmieg ta' l-imsaren.

### Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

#### *Indeboliment tal-fwied*

Id-*data* farmakodinamika nkisbet għal abacavir, lamivudine u zidovudine separatament. *Data* limitati ta' pazjenti b'ċirrosi jindikaw li tiġmigh ta' zidovudine jista' jseħh f'pazjenti bi ħsara fil-fwied minħabba tnaqqis ta' glukuronidazzjoni. *Data* miksuba minn pazjenti bi ħsara moderata jew serja fil-fwied juru li l-farmakokinetiċi ta' lamivudine ma tantx jintlaqtu minn funzjonament ħażin tal-fwied.

Abacavir jiġi metabolizzat l-aktar mill-fwied. Il-farmakokinetiċi ta' abacavir ġew studjati f'pazjenti bi ħsara ħafifa tal-fwied (*Child-Pugh* puntegg 5-6) li jiehdu doża waħda ta' 600 mg; il-valur AUC medju (firxa) kien ta' 24.1 (10.4 sa 54.8) ug.h/ml. Ir-riżultati wrew li kien hemm żieda medja ta' 1.89 darbiet (1.32; 2.70) fl-AUC ta' abacavir, u ta' 1.58 darbiet (1.22; 2.04) fl-inżul għal nofs fil-livell ta' eliminazzjoni. Ma tistax issir rakkomandazzjoni definita għal tnaqqis ta' doża f'pazjenti bi ħsara ħafifa tal-fwied minħabba varjabilità sostanzjali ta' esponiment għal abacavir f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Abbażi tad-*data* miksuba għal abacavir, Trizivir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi ħsara moderata jew severa tal-fwied.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-hin osservat biex il-livell ta' lamivudine jinżel bin-nofs hu ta' bejn 5 u 7 siegħat. Il-medja ta' tnehhija sistemika ta' lamivudine hi ta' madwar 0.32 l/h/kg, bi tnehhija l-aktar mill-kliewi (> 70 %) permezz tas-sistema katjonika organika ta' trasport. Studji fuq pazjenti bi ħsara fil-fwied juru li t-tnehhija ta' lamivudine hi affettwata minn funzjonament ħażin tal-kliewi.

Minn studji dwar l-ghoti ta' zidovudine mill-vina, irriżulta li l-hin medju biex il-livell ta' plazma terminali jinżel bin-nofs kien ta' 1.1 siegħat u t-tnehhija medja sistemika kien ta' 1.6 l/h/kg. Tnehhija ta' zidovudine mill-kliewi giet stmata li kienet 0.34 l/h/kg, li tindika filtrazzjoni glomerulari u tiġmigh tubulari attiv mill-kliewi. Il-konċentrazzjonijiet ta' zidovudine jizjeddu f'pazjenti b'indeboliment avanzat tal-kliewi.

Abacavir jiġi metabolizzat primarjament mill-fwied b'madwar 2% ta' abacavir johroġ mhux mibdul fl-awrina. Il-farmakokinetiċi ta' abacavir f'pazjenti b'disturbi tal-kliewi fl-aħħar stadju tiegħu huma l-istess bħal dawk f'pazjenti b'funzjonament normali tal-kliewi, u għalhekk ma jkunx hemm bżonn ta' tnaqqis ta' doża f'pazjenti bi ħsara fil-kliewi.

Billi jista' jkun hemm hteġa għal aġġustament fid-doża hu rakkomandat li preparazzjonijiet separati ta' abacavir, lamivudine u zidovudine jingħataw lil pazjenti b'funzjonament tal-kliewi imnaqqas (tneħħija ta' kreatinina  $\leq 50$  ml/min). Trizivir m'għandux jingħata lil pazjenti b'disturbi tal-kliewi fl-aħhar stadju tiegħu. (ara t-taqsimha 4.3).

**5.3. Anzjani:** Għad m'hawnx data farmakokinetika dwar pazjenti ta' l' fuq minn 65 sena.  
**Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Għad m'hawnx data disponibbli dwar il-kura ta' abacavir, lamivudine u zidovudine flimkien fl-animali. L-effetti tossikoloġiċi klinikament rilevanti ta' dawn it-tliet prodotti mediċinali huma l-anemija, in-newtropsenja u l-lewkopenja.

Mutaġenicità u karċinoġenicità

La abacavir, la lamivudine u l-anqas zidovudine m'huma mutaġeniċi f'testijiet ta' batterji, imma bħal ma jġri b'analogi nukleosidi oħra, huma jimpedixxu r-replikazzjoni tad-DNA taċ-ċelluli f'testijiet mammali in *vitro* bħall-analiżi ta' limfoma fil-ġurdien.

Lamivudine ma weriex xi attività ġenotossika fl-istudji *in vivo* f'dożi b'konċentrazzjonijiet ta' plazma 40 - 50 darba aktar għolja mill-livelli kliniċi ta' plazma. Zidovudine were effetti klastoġeniċi f'testijiet ta' dożi ripetuti ta' mikronuklei fi ġrieden u firien. Limfociti tad-demem periferali minn pazjenti bl-AIDS li jkunu fuq kura ta' zidovudine ġew ukoll osservati li jkun fihom numri akbar ta' ksur ta' kromożomi.

Studju bi prova vera li zidovudine jġi nkorporat fid-DNA nukleari ta' lewkoċiti f'adulti. inklużi nisa tqal, li jkunu qed jieħdu zidovudine għall-kura ta' l-infezzjoni HIV-1, jew biex il-virus ma jithallix jgħaddi mill-omm għall-wild. Zidovudine ġie wkoll inkorporat f'DNA mill-lewkoċiti tad-demem tal-kurdun fi trabi ta' ommijiet fuq kura ta' zidovudine. Studju dwar il-ġenotossicità ta' ġol-plaċenta f'xadni qabbel zidovudine waħdu ma' taħlita ta' zidovudine u lamivudine f'esponimenti ekwivalenti fil-bniedem. L-istudju vera li feti esposti *in utero* għat-taħlita spicċaw b'livell oghla ta' analogi nukleosidi-inkorporazzjoni ta' DNA f'organi multipli tal-feti, u wera sinjali ta' aktar tqassir ta' *telomere* minn dawk esposti biss għal zidovudine. L-importanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa.

Abacavir għandu potenzjal baxx li jikkawża ħsara fil-kromożomi kemm *in vitro* u kemm *in vivo* f'konċentrazzjonijiet għolja ta' testjar u għalhekk kull riskju li jista' jkun hemm għall-bniedem irid jitqies mall-benefiċċji tal-kura mistennija.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' abacavir, lamivudine u zidovudine flimkien għad ma ġiex ittestjat. Fi studji mill-halq fit-tul dwar karċinoġenicità b'zidovudine fi ġrieden u firien, ġew osservati tumuri epiteljali fil-vaġina li damu ma' jidhru. Studju ta' karċinoġenicità ta' ġol-vaġina li sar wara ikkonferma l-ipotezi li t-tumuri fil-vaġina kienu riżultat ta' esponiment fit-tul ta' l-epitelju tal-vaġina tal-ġrieden għal konċentrazzjonijiet għolja ta' zidovudine mhux metabolizzat fl-awrina. Ma ġewx osservat tumuri oħra konnessi ma' zidovudine f'xi wieħed miż-żewġ sessi ta' l-ispeċi.

Barra minn hekk, saru żewġ studji dwar karċinoġenicità minn ġol-plaċenta fil-ġrieden. Fi studju minnhom, li kien sar mill-*US National Cancer Institute*, zidovudine ingħata fl-oghla dożi ta' tolleranza lil ġrieden tqal bejn it-12 u t-18-il jum ta' ġestazzjoni. Sena wara t-twelid, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-pulmun, fil-fwied u fil-passaġġ riproduttiv femminili tal-wild li kienu esposti għall-oghla livell ta' doża (420 mg/kg piż tal-ġisem f'perjodu).

Fit-tieni studju, il-ġrieden inghataw dożi sa 40 mg/kg għal 24 xahar, b'esponiment li jkun beda qabel it-twelid fl-ghaxar jum ta' ġestazzjoni. Sejbiet relatati mall-kura kienu limitati għal tumuri epiteljali tal-vagina li jseħhu wara żmien, li kienu deheru simili għall-inċidenza u ż-żmien ta' l-okkorrenza għal dawk li hargu mill-istudju normali mill-halq dwar karċinogeneċita'. It-tieni studju għalhekk ma ta l-ebda sinjali li zidovudine jaġixxi bħala karċinoġen ta' ġol-plaċenta.

Ġie għalhekk konkluz li billi ż-zieda fl-inċidenza ta' tumuri fl-ewwel studju dwar karċinogeneċita' ġol-plaċenta jirrappreżenta riskju ipotetiku, dan għandu jitqies mal-benefiċċju terapewtiku li ġie ppruvat. Studji dwar karċinogeneċita' bl-ġhoti ta' abacavir lil ġrieden u firien wera zieda fl-inċidenza ta' tumuri malinni u mhux malinni. Tumuri malinni tfaċċaw fil-glandola tal-prepuzju ta' l-irġiel u fil-glandola tal-klitoride tan-nisa ta' l-ispeċi, u fil-firien fil-glandola tat-tirojje fl-irġiel u fil-fwied, borża ta' l-awrina, għoqod limfatiċi u taħt il-ġilda ta' l-epidermi fin-nisa.

Il-biċċa l-kbira ta' dawn it-tumuri seħhew meta nġhatat l-ogħla doża ta' 330 mg/kg/kuljum ta' abacavir lill-ġrieden u ta' 600 mg/kg/kuljum lill-firien. L-eċċezzjoni kien it-tumur fil-glandola tal-prepuzju li seħh meta inghataw doża ta' 110 mg/kg lill-ġrieden. L-esponiment sistemiku f'livell ta' bla effett fi ġrieden u firien kien ekwivalenti għal minn 3 sa 7 darbiet ta' esponiment sistemiku fil-bniedem waqt terapija.

Filwaqt li r-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa, din id-dejta tissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku li jista' jkun hemm għall-bendmin jegħleb ir-riskju ta' kanċer.

#### Tossiċita' minn doži ripetuti

Fi studji tossikoloġiċi abacavir wera li jżid il-piż tal-fwied f'xadini u firien. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhix magħrufa. M'hemm l-ebda sinjali minn studji kliniċi li abacavir hu tossiku għall-fwied. Barra hekk, l-awtoinduzzjoni ta' metabolizmu ta' abacavir u l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu metabolizzati fil-fwied ma ġewx osservati fil-bniedem.

Ġiet osservata deġenerazzjoni mijokardjali fil-qalb ta' ġrieden u firien wara li jkunu hadu abacavir għal sentejn. L-esponimenti sistemiċi kienu ekwivalenti għal minn 7 sa 24 darba ta' l-esponiment sistemiku mistenni fil-bniedem. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba ma ġietx determinata.

#### Tossikoloġija riproduttiva

Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji fuq annimali iżda kien hemm indikazzjonijiet ta' zieda fl-imwiet embrjoniċi fil-fniek b'esponimenti sistemiċi relattivament baxxi, meta mqabbla ma' dawk li jilhaq il-bniedem. Effett bħalu ma deherx fil-ġrieden anki meta l-esponiment sistemiku kien għoli ħafna.

Zidovudine kellu l-istess effett fiż-żewġ speċi, iżda biss b'esponimenti sistemiċi għolja ħafna. F'doži tossiċi f'maternita', zidovudine mogħti lil ġrieden waqt *organogenesis* irriżulta f'zieda ta' inċidenza ta' deformazzjonijiet, iżda ma' deherx sinjali ta' anormalitajiet fil-fetu meta nġhataw doži iżgħar.

Abacavir wera tossiċita' waqt l-iżvilupp ta' l-embriju u l-fetu f'firien, iżda mhux fi fniek. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu nuqqas ta' piż tal-fetu, edema tal-fetu, u zieda fil-varjazzjonijiet skeletali/deformazzjonijiet, imwiet kmieni fl-utru u twelid ta' wild mejjet. Ma tistax tingħbed konkluzjoni dwar il-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minħabba din it-tossiċita' embrijo-fetali.

Studju dwar fertilita' fil-ġurdien wera li abacavir ma kellu ebda effett fuq il-fertilita' tar-raġel jew

tal-mara. Bl-istess mod, la lamivudine u l-anqas zidovudine ma kellhom xi effett fuq fertilita'. Zidovudine ma deherx li kellu xi effett fuq in-numri fl-isperma, fuq il-morfologija u l-motilita' ta' l-isperma fil-bniedem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1. Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-Pillola:

microcrystalline cellulose,  
sodium starch glycollate (type A),  
magnesium stearate.

#### Kisja tal-Pillola:

Opadry Green 03B11434 li fih: hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol, indigo carmine aluminium lake, iron oxide isfar.

### **6.2. Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżnux f'temperatura 'l fuq minn 30°C

### **6.5. In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli ta' Trizivir huma disponibbli f' pakketti b' folji opaki bojod tal-PCTFE/PVC-Al jew f' pakketti b' folji tal-PVC/PCTFE/PVC-Al/Karta li ma jistgħux jinfethu mit-tfal li jkun fihom 60 pillola, jew fi fliexken HDPE li ma jistgħux jinfethu mit-tfal li jkun fihom 60 pillola.

### **6.6. Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/00/156/002 – Pakkett b'folji blister tal-PCTFE/PVC-Al (60 Pillola)

EU/1/00/156/003 – Pakkett flixkun (60 Pillola)

EU/1/00/156/004 – Pakkett b'folji blister tal-PVC/PCTFE/PVC-Al/Karta(60 Pillola)

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 ta' Jannar 2001

Data tal-aħhar tiġdid: 2 ta' Jannar 2011

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Il-Polonja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;



- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jigi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

**L-RMP tal-UE ta' prodotti li fihom abacavir (ABC) (Ziagen, Kivexa u Trizivir) jinkludi dan li pjan għall-minimizzazzjoni tar-riskji rigward reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (HSR - hypersensitivity reaction) għal abacavir, li huwa riskju identifikat importanti:**

|   |  |
|---|--|
| <b>Thassib dwar is-Sigurtà</b>                                  | <b>Sensittività eċċessiva għal ABC (inkluż riskju ta' viġilanza klinika mnaqqa għal ABC HSR wara ttestjar għal HLA-B*5701).</b>  |
| <b>Attivitajiet ta' rutina għall-minimizzazzjoni tar-riskji</b> | L-SPC tal-UE jipprovdi nformazzjoni dettaljata u pariri dwar ABC HSR   |
| <b>Attività addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji</b>   | <b>Ogġettiv u bażi loġika:</b> Żieda fil-fehma u fl-għarfien ta' ABC HSR.  |
|   | <b>Azzjonijiet proposti:</b> Għoti ta' materjal edukattiv aġġornat dwar ABC HSR għall-professjonisti fil-qasam mediku f'pajjiżi fejn l-MAH għandu l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal ABC.           |
|   | <b>Kriterji li għandhom jintużaw biex jiġi verifikat is-suċċess tal-attività għall-minimizzazzjoni tar-riskji:</b> Implimentazzjoni tal-programm edukattiv se jiġi ssorveljat mill-MAH permezz ta' awditjar. |
|   | <b>Perjodu propost għall-valutazzjoni:</b> Il-materjal se jiġi evalwat kull sena.  |

Il-Programm Edukattiv ta' ABC HSR ilu fis-sehħ mill-ewwel approvazzjoni ta' ABC bħala preparazzjoni attiva waħdanija, ZIAGEN (l-Istati Uniti tal-Amerika Diċembru 1998, l-UE Lulju 1999).

**Punti ewlenin inklużi fil-materjal edukattiv** biex iżidu il-fehma u l-għarfien ta' ABC HSR u biex jespandu l-informazzjoni diġà inkluża fl-SPC tal-UE approvat bħalissa:

### 1. **Dijanżosi ta' Reazzjoni ta' Sensittività Eċċessiva għal Abacavir**

**Sintomi ewlenin assoċjati ma' ABC HSR** huma deni (~80%), raxx (~70%), sintomi gastrointestinali (>50%) bħal dardir, uġiġh addominali, rimettar, u dijarea, telqa ġeneralizzata, għeja, u uġiġh ta' ras (~50%) u sintomi oħra (~30%) bħalsintomi respiratorji, tal-mukuża, u muskolu-skeletali.

**Ibbażat fuq il-punti msemmija fuq il-pazjenti huma avżati biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih biex jiġi stabbilit jekk għandhomx jiefqu jiehdu abacavir jekk ikollhom:**

- preżenza ta' raxx tal-ġilda; JEW
- żvilupp ta' sintomu wieħed jew aktar minn tal-inqas tnejn mill-gruppi li ġejjin:
  - Deni

- Qtuġh ta' nifs, uġiġh fil-grizmejn jew sogħla
- Dardir jew rimettar jew dijarea jew uġiġh addominali
- Gheja estrema jew uġiġh jew thossok ġeneralment marid

## 2. Testjar Farmakoġenetiku

HLA-B\*5701 huwa l-uniku indikatur farmakoġenetiku identifikatli huwa assoċjat b'mod konsistenti ma' dijanjosi klinika ta' reazzjoni ABC HSR. Madankollu, xi pazjenti b'suspett ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal ABC jista' ma jkollomx l-allel HLA-B\*5701.

Qabel tinbeda t-terapija b'abacavir, it-tobba għandhom jikkunsidraw test għal HLA-B\*5701. L-istatus ta' HLA-B\*5701 għandu dejjem jiġi dokumentat u spjegat lill-pazjent qabel tinbeda t-terapija. Dijanjosi klinika ta' suspett ta' sensitività eċċessiva għal ABC tibqa' l-bazi għat-tehid ta' deċiżjonijiet kliniċi. Ittestjat għal HLA-B\*5701 għal riskju ta' sensitività eċċessiva għal ABC qatt m'għandu jissostitwixxi viġilanza klinika xierqa u mmaniġġjar tal-pazjent f'individwi li jkunu qed jirċievu ABC. Jekk sensitività eċċessiva għal ABC ma tistax tiġi eskluża, ABC għandu jiġimwaqqaf b'mod permanenti, irrispettivament mir-riżultati tal-ittestjar għal HLA-B\*5701. Huwa rrakkomandat ukoll ittestjar qabel jerga' jinbeda abacavir f'pazjenti bi stat HLA-B\*5701 mhux magħruf li qabel kienu jittolleraw abacavir.

## 3. Immaniġġjar ta' reazzjoni ABC HSR

Il-pazjenti li jiġu dijanjostikati b'reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għandhom iwaqqfu abacavir immedjatament irrispettivament mill-istatus ta' HLA-B\*5701. Is-sintomi jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin waqt il-kura b'ABC, iżda ġeneralment iseħħu fl-ewwel 6 ġimġhat ta' terapija. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'abacavir wara l-bidu tas-sensitività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni immedjata u ta' theddida għall-hajja. Wara t-twaqqif ta' abacavir, is-sintomi ta' reazzjoni għandhom jiġu kkurati skont l-istandard ta' kura lokali. Għoti mill-ġdid jista' jirriżulta f'reazzjoni aktar rapida u severa, li tista' tkun fatali, għalhekk għoti mill-ġdid huwa kontra-indikat.

## 4. Kazijiet studjati ta' sensitività eċċessiva

Il-materjal edukattiv jinkludi 3 mudelli ta' kazijiet studjati biex juru xenarji kliniċi differenti u l-immaniġġjartagħhom.

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

**A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKETT TA' BARRA**

**PAKKETT B'FOLJI x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg pilloli miksija b'rita  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha:  
300 mg abacavir (bħala sulfate)  
150 mg lamivudine  
300 mg zidovudine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Aqta' l-Karta ta' Twissija li hawn mal-fuljett; li fiha tagħrif importanti dwar is-sigurta'**

TWISSIJA! Jekk jidhru xi sintomi li jindikaw xi reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, kellem lit-tabib tiegħek MILL-EWWEL.

“ **Iġbed hawn** ” (imwahaħhal mal-Karta ta' Twissija)

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-AI  
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-AI/Karta

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

trizivir

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg pilloli  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAL-FLIXKUN x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg pilloli miksija b'rita  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha:  
300 mg abacavir (b'hala sulfate)  
150 mg lamivudine  
300 mg zidovudine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Aqta' l-Karta ta' Twissija li hawn mal-fuljett; li fiha taghrif importanti dwar is-sigurta'**

TWISSIJA! Jekk jidhru xi sintomi li jindikaw xi reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, kellem lit-tabib tieghek MILL-EWWEL.

“ **Iġbed hawn** ” (imwaħhal mal-Karta ta' Twissija)

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/00/156//003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

trizivir

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg pilloli miksija b'rita  
abacavir/lamivudine/zidovudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha:  
300 mg abacavir (b'hala sulfate)  
150 mg lamivudine  
300 mg zidovudine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/00/156/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## KARTA TA' TWISSIJA DWAR IL-PILLOLLI TRIZIVIR (folja u pakkett tal-flixxun)

### NAHA 1

|  |
|--|
| <p style="text-align: center;"><b>IMPORTANTI - KARTA TA' TWISSIJA</b><br/><b>PILLOLLI TRIZIVIR (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine)</b><br/><b>Dejjem gorr dal-biljett mieghek</b></p> |
|--|

Billi Trizivir fih labacavir xi pazjenti li jkunu qed jieħdu Trizivir jistgħu jiżviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika serja) li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk Trizivir jibqa' jitiehed. **KELLEM LIT-TABIB TIEGHEK MILL-EWWEL** biex jgħidlek għandekx twaqqaf Trizivir jekk:

- jōhroġlok raxx fil-ġilda JEW
- jiffaċċalek sintomu jew aktar għall-inqas minn TNEJN mill-gruppi li ġejjin
  - deni
  - qtugħ ta' nifs, ħruq fil-ġrieżem jew sogħla
  - tqallih jew rimettar jew dijarea jew uġiġħ addominali
  - għeja kbira jew uġiġħ mal-ġisem kollu jew ma tħossokx tiflaħ

Jekk waqqaft Trizivir minħabba din ir-reazzjoni, **QATT M'GħANDEK TERĠA' TIEHU TRIZIVIR**, jew xi mediċina li jkun fiha l-abacavir (**Kivexa, Ziagenjew Triumeq**) għax tista' **fi ftit siegħat** titbaxxilek il-pessjoni tad-demm b'mod li ħajtek tkun fil-periklu jew li tikkagunalek il-mewt.

(ara wara tal-karta)

### NAHA 2

Kellem mill-ewwel lit-tabib tieghek jekk tħoss li għandek xi reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal Trizivir. Ikteb id-dettalji tat-tabib hawn taht:

Tabib:.....

Tel: .....

**Jekk ma ssibx it-tabib tieghek, għandek tfittex parir mediku b'urġenza (eż. id-dipartiment ta' l-emerġenza fl-eqreb sptar.**

Għal tagħrif generali dwar Trizivir ikkuntattja (hawn jinkitbu isem il-kumpanija lokali u n-numru tat-telefon)

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita**  
*abacavir/lamivudine/zidovudine*

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicinaperess li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħaltiegħek.
- **Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.** Ara sezzjoni 4.

### **IMPORTANTI – Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva**

**Trizivir fih abacavir** (li huwa wkoll sustanza attiva ta' f'medicini bħal **Kivexa, Triumeq u Ziagen**). Xi persuni li jieħdu abacavir jistgħu jizviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja), li tista' tipperikola l-hajja jekk jibqgħu jieħdu prodotti li fihom abacavir.

**Għandek taqra sew l-informazzjoni kollha taħt 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' fil-pannell f'Sezzjoni 4.**

Il-pakkett ta' Trizivir jinkludi **Kard t'Alert**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar is-sensitività eċċessiva ta' abacavir. **Aqla din il-kard u żommha dejjem miegħek.**

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Trizivir u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trizivir
3. Kif għandek tiehu Trizivir
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Trizivir
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Trizivir u għalxiex jintuża**

**Trizivir jintuża fil-kura ta' l-HIV (vajrus ta' l-immunodeficijenza umana) fil-kbar.**

Trizivir fih tlett ingredjenti attivi li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni b'HIV: abacavir, lamivudine u zidovudine. Dawn kollha jagħmlu parti minn grupp ta' medicini anti-retrovirali li jissejhu *inibituri ta' analogi tan-nukleosidi reverse transcriptase (NRTIs)*.

Trizivir jgħin jikkontrolla l-kondizzjoni tiegħek. Trizivir ma jikkurax infezzjoni b'HIV; inaqqs l-ammont ta' vajrus f'għismek, u jzommu f'livell baxx. Dan jgħin lill-gisem tiegħek iżid ukoll il-livell ta' ċelluli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelluli CD4 huma tip ta' ċellula bajda tad-demm li hija importanti biex tgħin lil għismek biex jigġieled l-infezzjoni.

Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura bi Trizivir bl-istess mod. It-tabib tiegħek josserva kemm ikun effettiv it-trattament tiegħek.



## 2 X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Trizivir

### Tihux Trizivir:

- jekk inti **allergiku** (*tbat minn xi sensitività eċċessiva*) għal abacavir (jew għal xi medicina oħra li jkun fiha abacavir – **Kivexa, Triumeq** jew **Ziagen**), lamivudine jew zidovudine, jew xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (*elenkatifis-Sezzjoni 6*)  
**Aqra sew l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni**

### 4.

- jekk għandek xi **problemi serji fil-kliewi**
- jekk għandek **għadd baxx hafna ta' ċelluli tad-demem homor** (*anemija*) jew **għadd baxx hafna ta' ċelluli tad-demem bojod** (*newtopenja*).  
**Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li xi wiehed minn dawn japplika għalik.

### Oqghod attent hafna bi Trizivir

Xi persuni li jieħdu Trizivir huma aktar f'riskju ta' effetti sekondarji serji. Għandek bżonn li tkun konxju tar-riskji żejda:

- jekk għandek mard moderat jew sever tal-fwied
- jekk qatt kellek xi **mard tal-fwied**, li jinkludi epatite B jew Ċ (twaqqafx Trizivir jekk għandek infezzjoni b'epatite B minghajr il-parir tat-tabib tiegħek, għaliex l-epatite tista' terga' taqbdok.)
- jekk serjament għandek **piż żejjed** (speċjalment jekk inti mara)  
**Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tuża Trizivir jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik.** Jista' jkollok bżonn *check-ups* oħra, li jinkludu testijiet tad-demem, waqt li tkun qed tiehu l-medicina tiegħek. **Ara Sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.**

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal abacavir

Anke pazjenti li ma għandhomx il-gene HLA-B\*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

**Aqra b'attenzjoni l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fis-Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

### Riskju ta' attakk tal-qalb

Ma jistax ikun eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok attakk tal-qalb.

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk għandek xi problemi tal-qalb, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard ieħor li jista' jżidlek ir-riskju ta' mard tal-qalb bħal pressjoni għolja fid-demem, jew dijabete. Tieqafx tiehu Trizivir sakemm ma jagħtikx parir it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.

### Oqghod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu Trizivir jżviluppaw kundizzjonijiet oħra li jistgħu ikunu serji. Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi li għandek toqghod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Trizivir.

**Aqra l-informazzjoni 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' Trizivir' f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

### Ipproteġi nies oħra

Infezzjoni b'HIV tittiehed minn kuntatt sesswali ma' xi hadd li għandu l-infezzjoni jew bl-ghoti ta' demem infettat (per eżempju billi jinqasmu l-istess siringi). Xorta tista' titrasmetti l-HIV waqt li

tkun qed tiehu din il-medicina, ghalkemm ir-riskju jitbaxxa b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tieghek il-prekawzjonijiet mehtiega biex tevita li tinfetta lil nies ohrajn

### **Medicini ohra u Trizivir**

**Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicina ohra**, inkuzi medicini mill-hxejjex jew medicini ohra li tkun xtrajt minghajr ricetta.

Ftakar ghid lit-tabib jew l-ispizjar tieghek jekk tibda tiehu medicina għdida waqt li tkun qed tiehu Trizivir.

### **Dawn il-medicini m'ghandhomx jittieħdu ma' Trizivir**

- stavudine jew emtricitabine, biex jikkuraw **infezzjoni b'HIV**
- prodotti medicinali ohra li fihom lamivudine, li jintużaw biex jikkuraw **infezzjoni bl-HIV jew infezzjoni tal-epatite B**
- ribavirin, jew injezzjonijiet ta' ganciclovir, biex jikkuraw **infezzjonijiet b'vajrus**.
- dozi għolja ta' **co-trimoxazole**, antibijotiku
- cladribine, użata biex tikkura **l-lewkimja tač-celluli ciljati**  
**Ghid lit-tabib tieghek** jekk tkun qed tiehu kura b'xi wiehed minn dawn.

**Xi medicini jistghu iżidu č-čans li jkollok effetti sekondarji, jew igaghlu effetti sekondarji imorru għall-agħar**

#### **Dawn jinkludu:**

- sodium valproate, biex jikkuraw **l-ačcessjonijiet**
- interferon, biex jikkuraw **infezzjonijiet b'vajrus**
- pyrimethamine, biex jikkura **l-malarja** u infezzjonijiet ohra b'parasiti
- dapsona, biex jipprevjeni **l-pnemownja** u tikkura infezzjonijiet fil-gilda
- fluconazole jew flucytosine, biex tikkura **infezzjonijiet b'fungus** bħal **candida**.
- pentamidine jew atovaquone, biex jikkura infezzjonijiet b'parasiti bħal pulmonite kkawzata minn Pneumocystis jirovecii (ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP)
- amphotericin **jew co-trimoxazole**, biex jikkuraw **infezzjonijiet b'mikrobi u fungus**
- probenecid, biex jikkura **l-gotta** u kundizzjonijiet ohra simili, u mogħtija ma' xi antibijotiči biex jagħmluhom aktar effettivi
- **methadone**, li jintuza bħala **sostitut ta' l-eroina**.
- vincristine, vinblastine jew doxorubicin, biex jikkuraw **il-kančer**.  
**Ghid lit-tabib tieghek** jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn.

**Xi medicini jistghu ma jaqblux ma' Trizivir**

#### **Dawn jinkludu:**

- **clarithromycin**, antibijotiku  
Jekk qed tiehu clarithromycin, hu d-doza tieghek sagħtejn qabel jew wara li tkun hadt Trizivir.
- **phenytoin**, biex tikkura **l-epilessija**  
**Ghid lit-tabib tieghek** jekk qed tiehu phenytoin. It-tabib tieghek għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak waqt li tkun qed tiehu Trizivir.
- medicini (normalment liwkidi) li fihom **sorbitol u alkohol taz-zokkor ieħor** (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment.  
**Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek** jekk qed tiehu xi wahda minn dawn.

### **Methadone u Trizivir**

Abacavir iżid ir-rata li biha methadone jitneħħa mill-gisem. Jekk qed tieħu methadone, tkun iċċekkjat għal sintomi ta' *withdrawal*. Id-doża tiegħek ta' methadone għandu mnejn ikollha bżonn tinbidel.

### **Tqala**

**Jekk inti tqila, jekk toħroġ tqila, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek dwar ir-riskji u l-benefiċċji għalik u għat-tarbija tiegħek li tieħu Trizivir waqt it-tqala tiegħek.**

Trizivir u mediċini simili jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji fi trabi mhux imwielda. Jekk ħadt Trizivir waqt it-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet tad-demem regolari u testijiet dijanjostiċi oħrajn sabiex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommijiethom kienu ħadu NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

### **Treddigh**

**Nisa li huma pożittivi għall-HIV m'għandhomx ireddghu**, għaliex l-infezzjoni b'HIV tista' tghaddi lit-tarbija mill-halib tas-sider. Ammont żgħir tal-ingredjenti fi Trizivir jista' jgħaddi wkoll fil-halib tas-sider tiegħek.

Jekk qegħda tredda, jew qed taħseb biex tredda:

**Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel.**

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

**Trizivir jista' jagħmillek sturdament** u effetti sekondarji oħra li jagħmluk anqas fuq tiegħek. **Issuqx jew thaddem magni** sakemm ma tkunx qed thossok tajjeb.

## **3. Kif għandek tieħu Trizivir**

**Dejjem għandek tieħu din il-mediċinaskont il-parir eżatt tat-tabibtiegħek.** Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Żomm kuntatt mat-tabib tiegħek, u tieqafx tieħu Trizivir** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

### **Kemm tieħu**

**Id-doża ta' Trizivir għall-adulti ġeneralment hija ta' pillola waħda darbtejn kuljum.**

Hu l-pilloli f'hinijiet regolari, u halli bejn wiehed u iehor 12-il siegħa bejn kull pillola.

Ibla l-pilloli shaħ, bi ftit ilma. Trizivir jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Jekk tieħu Trizivir aktar milli support**

Jekk aċċidentalment tieħu Trizivir żejda għid lit-tabib jew spizjar tiegħek, jew ikkuntattja d-dipartiment ta' l-emergenza fi sptar l-aktar fil-qrib għal aktar parir.

### **Jekk tinsa tieħu Trizivir**

Jekk tinsa tieħu xi doża, hudha malli tiftakar. Imbagħad kompli għaddej bit-ttrattament bħal qabel. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Hu importanti li tieħu Trizivir regolarment, għax jekk dan ma tagħmlux jista' ma jibqax effettiv

kontra l-infezzjoni tal-HIV, u jista' jiżdidlek ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

#### **Jekk tiegħaf tiehu Trizivir**

Jekk għal xi raġuni waqaft tiehu Trizivir - partikolarment għax deherlek li għandek xi effetti avversi jew minhabba xi disturbi oħra:

**Kellem lit-tabib qabel ma terġa' tibda tiehdu.** It-tabib jiċċekkja jekk is-sintomi kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setghun kienu relatati, **jgħidulek biex qatt aktar ma għandek tiehu Trizivir, jew kull mediċina oħra li fiha abacavir (Kivexa, Triumeq jew Ziagen).** Huwa importanti li inti ssegwi dan il-parir.

Jekk it-tabib tiegħek itik il-parir li inti tista' terġa' tibda tiehu Trizivir, jistgħu jgħidulek biex tiehu l-ewwel doża f' post fejn ikollok aċċess pront għal kura medika jekk ikollok bżonnha.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Matul it-terapija kontra l-HIV, jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dan huwa parzjalment relatat mas-saħħa u mal-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-dem xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet għal dawn il-bidliet.

Il-kura b'Trizivir hafna drabi tikkawza tnaqqis fix-xaħam mir-riglejn, mid-dirghajn u mill-wiċċ (lipoatrofija). Dan it-tnaqqis fix-xaħam fil-ġisem intwera li mhuwiex riversibbli għal kollox wara li twaqqaf zidovudine. It-tabib tiegħek għandu jissorvelja għal sinjali ta' lipoatrofija. Ghid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi tnaqqis fix-xaħam mir-riglejn, mid-dirghajn, u mill-wiċċ. Meta jsehhu dawn is-sinjali, Trizivir għandu jitwaqqaf u l-kura tal-HIV tiegħek għandha tinbidel.

Bħalkull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tkun qed tkun ikkurat għal HIV, mhux dejjem possibbli tgħid li xi effetti avversi li jinħassu jkunu kawżati minn Trizivir, minn xi mediċini oħra li tkun qed tiehu fl-istess hin jew mill-infezzjoni ta' l-HIV. **Għalhekk hu importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek b'xi bidliet li jistgħu isehhu f'saħħtek.**

Anke pazjenti li ma għandhomx il-ġene HLA-B\*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja), deskritta f'dan il-fuljett fil-panel intestat 'Reazzjonijiet ta' Sensittività eċċessiva'.

**Huwa importanti hafna li inti taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.**

**Barra minn l-effetti sekondarji imsemmija hawn taht għal Trizivir, jistgħu jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra waqt il-kura.**

Huwa mportanti li taqra l-informazzjoni fuq in-naħa l-oħra ta' dan il-fuljett taht 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' Trizivir'.

## Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

**Trizivir** fih **abacavir** (li huwa sustanza attiva f' **Kivexa**, **Triumeq** u **Ziagen**).

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja maghrufa bhala sensitività eċċessiva. Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva deheru aktar ta' spiss f'persuni li jkunu qed jiehdu mediċini li fihom abacavir.

### Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kwalunkwe persuna li qed tiehu Trizivir tista' tiżviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal abacavir, li tista' tkun ta' periklu għall-hajja jekk il-persuna tkompli tiehu Trizivir.

Aktar hu possibli għalik li tiżviluppa reazzjoni bhal din jekk ikollok il-gene **HLA-B\*5701** (imma jista' jkollok reazzjoni anke jekk m'għandekx dan il-gene). Inti għandek tkun ittestjat għal dan il-gene qabel ma tkun ingħatajt Trizivir. **Jekk inti taf li għandek dan il-gene, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Trizivir.**

Bejn wiehed u iehor minn 3 sa 4 pazjenti minn kull 100 li ngħataw abacavir fi studju kliniku li ma kellhomx il-gene HLA-B\*5701 żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva

### X'inhuma s-sintomi?

L-aktar sintomi komuni huma:

- **deni** (temperatura għolja) u **raxx fil-gilda**

Sintomi komuni oħra huma:

- nawseja (thossok ma tiflahx), rimettar (tkun imdardar), dijarreja, ugiġh ta' żaqq (stonku), għejja kbira

Sintomi oħra jinkludu:

Ugiġh fil-ġogi jew fil-muskoli, nefha fl-għonq, qtugħ ta' nifs, ugiġh fil-grizmejn, soghla, ugiġh ta' rasta' kultant, infjammazzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*), ulċeri fil-halq, pressjoni baxxa tad-dem, tneimim jew tmewwittal-idejn jew tas-saqajn.

### Meta jiġru dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jibdeu f'kull fażi ta' trattament bi Trizivir, imma hija aktar komuni fl-ewwel 6 gimghat ta' kura.

**Ikkuntatja lit-tabib tieghek minnufih:**

- jekk ikollok raxx fil-ġilda, JEW
- jekk ikollok sintomi minn almenu 2 minn dawn il-gruppi li ġejjin:
  - deni
  - qtigh ta' nifs, uġigh fil-grizmejn jew soghla
  - dardir jew rimettar, dijarreja jew uġigh ta' żaqq
  - ghejja kbira jew uġigh, jew thossok ma tiflahx

**It-tabib jista' jagħtik il-parir biex tieqaf tiehu Trizivir.**

**Jekk waqaft tiehu Trizivir**

Jekk waqaft tiehu Trizivir minhabba reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, **m'għandek QATT IŻJED terġa tiehu Trizivir, jew xi medicina oħra li fihom abacavir (Kivexa, Triumeq jew Ziagen).** Jekk tehodhom, tista' tinzillek il-pessjoni tad-demm b' mod perikoluż, li tista' tirrizulta f' mewt.

Jekk waqaft tiehu Trizivir għal xi raġuni – speċjalment għax taħseb li qed ikollok xi effetti mhux mixtieqa, jew għax ikollok disturbi oħra:

**Kellem lit-tabib tieghek qabel ma terġa tibda.** It-tabib tieghek jiċċekkja jekk is-sintomi tieghek humiex relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setgħu kienu, **jgħidulek biex qatt aktar ma tiehu Trizivir, jew xi medicina oħra li fiha abacavir (Kivexa, Triumeq jew Ziagen).** Huwa importanti li inti ssegwi dan il-parir.

Xi kultant, żviluppaw reazzjonijiet f' nies li reġgħu bdew jiehdu prodotti li fihom abacavir, u kellhom sintomu wiehed biss fuq il-Kard t' Allert qabel ma waqfu jiehduh.

B' mod rari hafna, pazjenti li fil-passat kienu hadu medicini li fihom abacavir u ma kellhom ebda sintomi ta' sensitività eċċessiva żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva meta reġgħu bdew jiehdu dawn il-medicini.

Jekk it-tabib tieghek itik il-parir li tista' terġa' tibda Trizivir, jistgħu jgħidulek biex tiehu l-ewwel dozi f' post fejn ikollok aċċess pront għal kura medika jekk ikollok bżonnha.

**Jekk inti tbat minn sensitività eċċessiva għal Trizivir, irritorna l-pilloli kollha mhux użati ta' Trizivir biex ikunu merfughin f' post żgur.**

Staqsli lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għal parir.

Il-pakkett ta' Trizivir jinkludi **Kard t' Allert**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. **Aqla din il-kard u zommha dejjem mieghek.**

**Effetti sekondarji komuni hafna**

Dan jistgħu jaffettwaw **aktar minn 1 kull 10** persuni

- uġigh ta' ras,
- tqallih (nawseja)

**Effetti sekondarji komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 minn 10** persuni

- reazzjoni ta' sensitività eċċessiva
- tkun imqalla (rimettar)
- dijarreja
- uġiġh fl-istonku
- nuqqas ta' aptit
- thossok sturdut
- għejja, nuqqas ta' enerġija
- deni (temperatura għolja)
- ma thossokx tiflah
- diffikulta' biex torqod (insomnija)
- uġiġh fil-muskoli u skumditaj
- uġiġh fil-ġogi
- sogħla
- flissjoni jew irritazzjoni fl-immieher
- raxx fil-ġilda
- jaqa' x-xagħar

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem huma:

- għadd baxx taċ-ċelluli homor tad-demem (anemija) jew ċelluli bojod tad-demem (newtropenja jew lewkopenja)
- zieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied
- zieda fil-livelli ta' *bilirubina* (sustanza prodotta fil-fwied) li tista' tagħmillek il-ġilda tiegħek tidher safra

### **Effetti sekondarji mhux komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 minn kull 100** persuna:

- thossok bla nifs
- gass (thossok minfuh)
- ħakk
- debbolizza fil-muskoli

Effett sekondarju mhux komuni li jista' jidher fit-testijiet tad-demem huwa:

- nuqqas fin-numru ta' ċelluli involuti biex jgħaqqdu d-demem (*trombocitopenja*), jew f'kull tip ta' ċelluli tad-demem (*panċitopenja*)

### **Effetti sekondarji rari**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 minn kull 1000** persuna:

- disturbi tal-fwied, bħal suffejra, nefha fil-fwied jew xaħam fil-fwied, fjamazzjoni (*epatite*)
- aċidozi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demem, *ara s-sezzjoni l-oħra*, 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' *Trizivir*)
- fjamazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- uġiġh fis-sider; mard tal-muskolu tal-qalb (*kardjomijopatija*)
- aċċessjonijiet (konvulzjonijiet)
- thossok imdejjaq jew ansjuż, ma tkunx tista' tikkonċentra, thossok sturdut
- indigistjoni, disturbi fit-togħma
- bidla fil-kulur ta' dwiefer tiegħek, il-ġilda tiegħek, jew il-ġilda fuq il-ġewwieni ta' ħalqek
- thossok qisek għandek l-influenza – tkexkix ta' bard u għaraq
- sensazzjoni ta' tingiż fil-ġilda (labar taħt il-ġilda)
- sensazzjoni ta' debbolizza fid-dirgħajn u r-riġlejn
- tkissir tat-tessut tal-muskolu

- tnemnim
- tgħaddi l-urina aktar spiss
- jikber is-sider fl-irġiel

Effetti sekondarji rari li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- zieda f'enzima tissejjaħ amylase
- falliment tal-mudullun li jipproduci celluli godda tad-demmm homor (*aplażja pura taċ-celluli homor tad-demmm*)

### **Effetti sekondarji rari hafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 minn kull 10,000** persuna:

- raxx fil-ġilda, li jista' jiffirma nfafet u li jidher bħala targit żgħar (tikek skuri fiċ-ċentru imdawrin b'erja aktar ċara, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiforme*)
- raxx mifruħ bl-infafet u tqaxxir fil-ġilda, speċjalment madwar il-halq, l-immieher, l-ġhajnejn u l-ġenitali (*sindrome ta' Stevens-Johnson*), u forma aktar severa li tikkawża tqaxxir fil-ġilda f'aktar minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem (*nekrozi epidermali tossika*)

**Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi ikkuntatja lit-tabib tiegħek urġentament.**

Effett sekondarju rari li jista' jidher fit-testijiet tad-demmm huwa:

- falliment tal-mudullun li jipproduci celluli homor jew bojod godda (*aplastic anemia*).

### **Jekk ikollok xi effetti sekondarji**

**Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji imur għall-agħar jew itik il-problemi, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imniżżlin f'dan il-fuljett.

### **Effetti sekondarji ohra possibli ta' Trizivir**

Trizivir jista' jikkawża l-iżvilupp ta' kundizzjonijiet ohra waqt il-kura għall-HIV.

### **Sintomi ta' infezzjoni u ta' infjammazzjoni**

#### **Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jerġgħu jorhorgu**

Nies b'infezzjoni avvanzata ta' HIV (AIDS) ikollhom is-sistema immuni debboli, u aktar għandhom iċ-ċans li jizviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Meta dawn in-nies jibdew il-kura, jistgħu isibu li infezzjonijiet moħbija tal-passat jerġgħu jorhorgu, u jikkawżaw sintomi ta' nfammazzjoni. Dawn is-sintomi probabbilment huma ikkawżati mis-sistema immuni tal-ġisem li tkun qed issir aktar b'saħħitha, biex il-ġisem jibda jġġieled dawn l-infezzjonijiet. Is-sintomi ġeneralment jinkludu **deni**, flimkien ma' uħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tieħu n-nifs

F'kazijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' wkoll tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem (*mard awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jizviluppaw hafna xhur wara li tibda tieħu mediċina biex tikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit mġaġġel jew irregolari tal-qalb) jew roġħda
- iperattività (nuqqas ta' sabar u moviment eċċessiv)



- dghjufija li tibda fl-idejnu fis-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-gisem

Jekk ikollok xi sintomi ta' nfezzjoni waqt li tkun qed tiehu Trizivir:

**Ghid lit-tabib tieghek mill-ewwel.** Tiehux mediċini oħra għall-infezzjoni minghajr il-parir tat-tabib tieghek.

### **L-aċidozi lattika hija effett sekondarju rari imma serju**

Xi persuni li jieħdu Trizivir jiżviluppaw kundizzjoni li tissejjaħ aċidozi lattika, flimkien ma' fwied kbir.

L-aċidozi lattika hija kkawzata minn akkumulazzjoni ta' aċidozi lattika fil-gisem. Hija rari; jekk tiġri, il-biċċa l-kbira tiżviluppa wara xhur ta' kura. Tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, u tikkawża falliment fl-organi interni.

L-aċidozi lattika aktar għandha ċans tiżviluppa f'persuni li għandhom mard tal-fwied, jew f'persuni obezi (hoxnin hafna), speċjalment nisa.

### **Sinjali ta' aċidozi lattika jinkludu:**

- thossok ma tiflahx (nawseja), tkun ma tiflahx (rimettar)
- uġiġh fl-istonku
- thossok ma tiflahx b'mod ġenerali
- telf tal-aptit, tnaqqis fil-piż
- nifs fil-fond, mghaġġel u batut
- tneimm jew debbolizza fid-dirghajn u fir-riglejn

Waqt il-kura tieghek it-tabib tieghek josservak għal sinjali ta' aċidozi lattika. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi msemmija hawn fuq, jew xi sintomi oħra li jinkwetawk:

**Ara lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibli.**

### **Jista' jkollok problemi bl-għadam**

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni li tissejjaħ ostejonekrozi. B'din il-kundizzjoni partijiet mit-tessut ta' l-għadam imutu minħabba nuqqas ta' cirkulazzjoni tad-demem lejn l-għadam. Nies għandhom aktar ċans li jiżviluppaw din il-kundizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal hafna zmien
- jekk qegħdin jieħdu wkoll mediċini anti-infjammatorji li jissejhu kortikosteroidi
- jekk qegħdin jixorbu alkohol
- jekk is-sistema immuni tagħhom hija debboli hafna
- jekk għandhom piż żejjed

### **Sinjali ta' ostejonekrozi jinkludu:**

- eghbusija fil-gogi
- uġiġh (speċjalment fil-gog tal-koxxa, l-irkoppa jew l-ispalla)
- diffikulta' biex tiċċaqlaq

Jekk tinnota wiehed minn dawn is-sintomi:

**Ghid lit-tabib tieghek**

### **Effetti oħra li jistgħu johorġu f'testijiet tad-demem**

Trizivir jista' wkoll jikkawża:

- zieda fil-livelli ta' acidu lattiku fid-demmm, li f'okkazjonijiet rari tista twassal għal acidoži lattika

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Trizivir**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal

Tihux din il-medicinawara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Trizivir:**

is-sustanzi attivi f'kull pillola ta' Trizivir miksija b'rita huma 300mg ta' abacavir (bħala sulfate), 150mg ta' lamivudine u 300mg ta' zidovudine.

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate u magnesium stearate fil-qalba tal-pillola. Ir-rita tal-pillola fiha hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol, indigo carmine aluminium lake, iron oxide yellow.

### **Kif jidher Trizivir u l-kontenut tal-pakkett:**

Trizivir pilloli miksijin b'rita huma inċiżi bil-karattri 'GX LLI' fuq naħa waħda. Huma ta' lewn blu/aħdar u forma ta' kapsula u ssibhom go folji blister f'pakketti ta' 60 pillola jew fi fliexken li ma jistgħux jinfethu mit-tfal u li jkun fihom 60 pillola.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
L-Olanda

### **Manifattur**

Glaxo Operations UK Ltd., (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Herts SG12 0DJ, Ir-Renju Unit

jew

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189 , 60-322 Poznan, II-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:vii.v.fi.pt@viivhealthcare.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  
[recepacia.sk@gsk.com](mailto:recepacia.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)

**Dan il-fuljett kien rivedutl-ahhar f' {XX/SSSS}**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>