

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg abakaviro (sulfato pavidalu), 150 mg lamivudino ir 300 mg zidovudino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 300 mg/150 mg/300 mg tabletėje yra 2,7 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Melsvai žalsvos kapsulės pavidalo tabletės su plėvele, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas “GX LL1”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trizivir vartojamas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtusiems suaugusiems pacientams gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Šis vaistų derinys susideda iš trijų komponentų (abakaviro, lamivudino ir zidovudino), kurie vartojami atskirai panašiomis dozėmis. Rekomenduojama pirmąsias 6-8 savaites gydymą pradėti atskirais abakaviro, lamivudino ir zidovudino preparatais (žr. 4.4 skyrių). Parenkant šį fiksuotų dozių vaistų derinį, reikia atsižvelgti ne tik į galimybę laikytis paskirto gydymo, bet ir į laukiamą veiksmingumą bei riziką, susijusią su šiais trimis nukleozidų analogais.

Trizivir nauda daugiausia remiasi rezultatais, kurie gauti gydant iki tol negydytus pacientus ar pacientus, ankstyvose ligos stadijose gydytus vidutiniškai intensyviai. Kaip gydyti pacientus, kuriems nustatytas didelis virusų kiekis ($> 100\,000$ kopijų/ml), reikia spręsti ypač gerai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Apskritai virusų slopinimas taikant šį gydymo trimis nukleozidais planą gali būti mažesnis už slopinimą gydant keliais kitokiais vaistiniais preparatais, visų pirma gydant pagal planą, kurio sudėtyje yra sustiprinti proteazės inhibitoriai arba ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, todėl Trizivir turi būti apgalvotai vartojamas tik ypatingomis aplinkybėmis (pvz., kai kartu yra tuberkuliozės infekcija).

Prieš pradedant gydymą abakaviru, kiekvienas ŽIV infekuotas pacientas nepriklausomai nuo jo rasės, turi būti patikrintas, ar nėra HLA-B*5701 alelio nešiotojas (žr. 4.4 skyrių). Abakaviro negalima vartoti pacientams, kurie yra HLA-B*5701 alelio nešiotojai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydytojas privalo turėti ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Suaugusiems pacientams (18 metų ir vyresniems) rekomenduojama vartoti po vieną tabletę du kartus per parą.

Trizivir galima vartoti valgant arba be maisto.

Jei reikia mažinti dozę ar nutraukti gydymą viena iš aktyviųjų sudedamųjų Trizivir dalių, galima pasirinkti atskirus abakaviro, lamivudino ar zidovudino preparatus.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors sutrikus inkstų funkcijai abakaviro dozės koreguoti nereikia, lamivudino ir zidovudino koncentracija padidėja, nes sumažėja jų klirensas (žr. 4.4 skyrių). Kadangi gali prireikti koreguoti jų dozes, ligoniams, su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), skirtini atskiri abakaviro, lamivudino ir zidovudino preparatai. Gydytojams reikėtų vadovautis šių vaistų aprašymais. Trizivir neskirtinas pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Apie pacientų, sergančių vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, gydymą klinikinių duomenų nėra, todėl jų gydyti Trizivir nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai toks gydymas neabejotinai būtinas. Pacientus, sergančius lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh skalės duomenys yra 5-6) reikia atidžiai stebėti, įskaitant, jei įmanoma, abakaviro koncentracijos plazmoje stebėjimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi pacientai

Kokia vaisto farmakokinetika žmonių, vyresnių kaip 65 metų, organizme, neištirta. Tokio amžiaus žmonėms preparatą reikia vartoti atsargiai, nes jų kraujyje būna pokyčių, o inkstų funkcija susilpnėjusi.

Vaikų populiacija

Trizivir saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Dozės keitimas pacientams, kurių kraujyje yra nepageidaujamų pokyčių

Jei hemoglobino mažiau kaip 9 g/dl (5,59 mmol/l) arba neutrofilų mažiau kaip $1,0 \times 10^9/l$, zidovudino dozę reikia mažinti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Kadangi vartojant Trizivir dozių koreguoti neįmanoma, tokiems ligoniams reikia skirti atskirus abakaviro, zidovudino ir lamivudino preparatus. Gydytojams reikėtų vadovautis šių vaistų aprašymais.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

Pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga.

Dėl preparate esančios aktyviosios medžiagos zidovudino Trizivir negalima vartoti ligoniams, kurių kraujyje sumažėjęs neutrofilų (< $0,75 \times 10^9/l$) arba hemoglobino (< 7,5 g/dl, t.y. 4,65 mmol/l) kiekis (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Šiame skyriuje yra specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susiję su abakaviro, lamivudino ir zidovudino vartojimu. Vartojant sudėtinį preparatą Trizivir nereikia imtis jokių papildomų atsargumo priemonių.

Padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. taip pat 4.8 skyrių)

Abakaviras yra susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) (žr. 4.8 skyrių), kurioms būdingas karščiavimas ir (arba) bėrimas, pasireiškiantys kartu su kitais simptomais, kurie rodo daugelio organų pažeidimą, rizika. Vartojant abakavirą, buvo stebėtos PJR, kai kurios iš jų kėlė pavojų gyvybei ir retais atvejais buvo mirtinos, kai nebuvo tinkamai gydytos.

Didelė PJR abakavirui pasireiškimo rizika yra pacientams, kurių yra teigiami HLA-B*5701 alelio testo duomenys. Vis dėlto mažesniu dažnumu buvo pranešta apie PJR abakavirui, pasireiškusias pacientams, kurie nėra šio alelio nešiotojai.

Todėl reikia laikytis tokios tvarkos:

- prieš pradedant gydymą, būtina visada aprašyti HLA-B*5701 būklę;
- Trizivir negalima pradėti vartoti pacientams, turintiems HLA-B*5701 alelį, ar HLA-B*5701 alelio neturintiems pacientams, kuriems buvo įtarta PJR abakavirui ankstesnio gydymo pagal planą, kurio sudėtyje buvo abakaviras (pvz., vartojant Kivexa, Ziagen, Triumeq), metu;
- įtarus PJR, **reikia nedelsiant nutraukti Trizivir vartojimą** net tais atvejais, kai nėra aptikto HLA-B*5701 alelio. Vėlavimas nutraukti gydymą Trizivir prasidėjus padidėjusio jautrumo reakcijai gali lemti gyvybei pavojingą reakciją;
- nutraukus gydymą Trizivir dėl įtariamos PJR, **daugiau niekada negalima atnaujinti Trizivir ar kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro** (pvz.: Kivexa, Ziagen, Triumeq), **vartojimo**;
- po įtariamos PJR abakavirui pasireiškimo pakartotinai pradėtas gydymas vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro, gali lemti greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Tokie atsinaujinę simptomai dažniausiai būna sunkesni nei pasireiškę pirmą kartą ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį;
- kad būtų išvengta pakartotinio abakaviro pavartojimo, pacientams, kuriems buvo įtarta PJR, reikia nurodyti, kad sunaikintų likusias Trizivir tabletes.

PJR abakavirui klinikinis apibūdinimas

PJR abakavirui buvo gerai apibūdintos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu. Simptomai paprastai pasireiškė per pirmąsias šešias savaites (pirmųjų simptomų atsiradimo laiko mediana – 11 parų) nuo gydymo abakaviru pradžios, **nors tokių reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo laikotarpiu.**

Beveik visais PJR abakavirui atvejais pasireiškia karščiavimas ir (arba) bėrimas. Kiti požymiai ir simptomai, kurie buvo stebėti pasireiškusių PJR abakavirui, yra išsamiai aprašyti 4.8 skyriuje („Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“), įskaitant kvėpavimo ir virškinimo sutrikimų simptomus. Svarbu, kad dėl šių simptomų vietoj **PJR gali būti klaidingai diagnozuota kvėpavimo organų liga (pneumonija, bronchitas, faringitas) ar gastroenteritis.**

Jei gydoma ir toliau, simptomai, susiję su PJR, stiprėja ir gali kelti pavojų gyvybei. Nustojus vartoti abakavirą, šie simptomai paprastai išnyksta.

- Retais atvejais pacientams, kurie nutraukė abakaviro vartojimą dėl kitokių priežasčių nei PJR, atnaujinus gydymą abakaviru, taip pat per keletą valandų pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Gydymą abakaviru tokiems pacientams galima atnaujinti tik tokioje aplinkoje, kurioje yra lengvai prieinama medicininė pagalba.

Pieno rūgšties acidozė

Buvo pranešta apie atvejus, kai vartojant zidovudiną, pasireiškė pieno rūgšties acidozė, kuri paprastai buvo susijusi su hepatomegalija ir kepenų steatoze. Ankstyvieji simptomai (simptominė hiperlaktatemija) – lengvas virškinimo sutrikimas (pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas), bendras negalavimas, apetito netekimas, svorio kritimas, kvėpavimo sutrikimo simptomai (greitas ir/ar gilus alsavimas) ar neurologiniai simptomai (įskaitant judesių silpnumą).

Pieno rūgšties acidozė pasižymi dideliu mirtingumu ir gali būti susijusi su pankreatitu, kepenų ar inkstų nepakankamumu.

Paprastai pieno rūgšties acidozė išsivysto po kelių ar keleto gydymo mėnesių.

Jeigu pasireiškia simptominė hiperlaktatemija ir išsivysto metabolinė/pieno rūgšties acidozė, progresuoja hepatomegalija arba pradeda greitai didėti aminotransferazių aktyvumas, reikia nutraukti gydymą zidovudinu.

Zidovudiną reikia skirti atsargiai kiekvienam pacientui (ypač nutukusioms moterims), kuriam diagnozuota hepatomegalija, hepatitas arba yra kitų žinomų kepenų ligų ir kepenų steatozės rizikos veiksnių (įskaitant kai kurių vaistinių preparatų ir alkoholio vartojimą). Pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę ir hepatitu C, gydymas alfa interferonu ir ribavirinu kelia ypač didelę riziką.

Padidėjusios rizikos grupės pacientus reikia atidžiai stebėti.

Mitochondrijų disfunkcija dėl poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomų etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Lipoatrofija

Gydymas zidovudinu buvo susijęs su poodinio riebalinio audinio sunykimu, kuris siejamas su toksiniu poveikiu mitochondrijoms. Lipoatrofijos dažnis ir sunkumas yra susijęs su kaupiamąja ekspozicija. Šis riebalinio audinio sunykimas, kuris yra labiausiai pastebimas veide, galūnėse ir sėdmenų srityje, gali būti negrįžtamas pakeitus į gydymo planą, kurio sudėtyje nėra zidovudino. Reikia reguliariai įvertinti, ar pacientams gydymo zidovudinu ir vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra zidovudino (Combivir ir Trizivir), metu neatsiranda lipoatrofijos požymių. Įtarus, kad vystosi lipoatrofija, reikia skirti gydymą pagal kitokį planą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV

gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Nepageidaujami kraujo pokyčiai

Ligoniams, vartojantiems zidovudiną, gali pasireikšti anemija, neutropenija ir leukopenija (paprastai dėl neutropenijos). Tai dažniau atsitinka, skiriant didesnes zidovudino dozes (1 200-1 500 mg/parą), ir, jei prieš gydymą paciento kaulų čiulpų rezervai išsekę, ypač vėlesnėse ŽIV ligos stadijose. Todėl skiriant Trizivir reikia atidžiai sekti kraujo rodiklius (žr. 4.3 skyrių). Šie kraujo pokyčiai dažniausiai atsiranda tik po 4-6 gydymo savaitių. Ligoniams, sergantiems vėlyvos stadijos kliniškai ryškia ŽIV infekcine liga, pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais rekomenduojama tirti kraują mažiausiai kas dvi savaites, o vėliau – mažiausiai kas mėnesį.

Ankstyvose ŽIV infekcijos stadijose nepageidaujami kraujo pokyčiai pasitaiko retai. Tada, atsižvelgus į bendrą ligonio būklę, kraujo tyrimus galima daryti rečiau (pvz., kas vieną – tris mėnesius). Be to, jei gydant Trizivir atsiranda sunki anemija arba mielosupresija, arba prieš gydymą buvo nusilpusi kaulų čiulpų funkcija (pvz., hemoglobino koncentracija < 9 g/dl (5,59 mmol/l) arba neutrofilų skaičius < $1,0 \times 10^9/l$ (žr. 4.2 skyrių), gali prireikti atitinkamai koreguoti zidovudino dozes. Kadangi vartojant Trizivir negalima keisti zidovudino dozės, skirtini atskiri zidovudino, abakaviro ir lamivudino preparatai. Gydytojams reikėtų vadovautis šių vaistų aprašymais.

Pankreatitas

Abakaviru, lamivudinu ir zidovudinu gydomi ligoniai kartais susirgdavo pankreatitu. Tačiau nežinia, ar šią ligą sukeldavo vaistai, ar ŽIV infekcija. Jei atsiranda pankreatitui būdingų klinikinių simptomų arba laboratorinių rodiklių pokyčių, reikia tuojau pat nutraukti gydymą Trizivir.

Kepenų liga

Jei lamivudinas vartojamas tuo pat metu ir prieš ŽIV, ir prieš hepatito B viruso (HBV) infekciją, papildomos informacijos apie lamivudino vartojimą HBV galima rasti Zeffix preparato charakteristikų santraukoje.

Trizivir saugumas ir efektyvumas pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, nebuvo nustatytas. Trizivir nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems ir keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems pacientams sunkių ir galimai mirtinų su kepenimis susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika yra padidėjusi. Jei ligonis tuo pat metu gydomas ir nuo hepatito B ar C, reikia peržiūrėti atitinkamų vaistų informaciją.

Jei pacientams, infekuotiems ir hepatito B virusu, nutraukiamas gydymas Trizivir, rekomenduojama periodiškai tikrinti kepenų funkcijos rodiklius ir HBV replikacijos rodiklius, kadangi nutraukus gydymą lamivudinu gali stipriai paūmėti hepatitas (žr. Zeffix preparato charakteristikų santrauką).

Keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl šiuos pacientus reikia įprastiniu būdu tikrinti. Jei kepenų liga blogėja, gydymą reikia sustabdyti arba nutraukti.

Ligoniai, kurie kartu yra užsikrėtę B arba C hepatito C virusų infekcija

Dėl didesnio anemijos pavojaus nerekomenduojama kartu vartoti ribavirino ir zidovudino (žr. 4.5 skyrių).

Vaikai ir paaugliai

Kadangi nėra pakankamai duomenų, Trizivir nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams. Šioms pacientų grupėms padidėjusio jautrumo reakciją ypač sunku atpažinti.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais, vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos

Ligoniams, vartojantiems Trizivir arba kitų antiretrovirusinių vaistų, reikia pasakyti, kad šie vaistai neišgydo ŽIV ligos, todėl jie gali ir toliau sirgti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis arba kitomis ŽIV ligos komplikacijomis. Todėl juos turi ir toliau atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys ŽIV ligos gydymo patirties.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Nors turimi gydymo abakaviru klinikinių ir stebėjimo tyrimų duomenys yra prieštaringi, keli tyrimai rodo, kad abakavirą vartojantiems pacientams yra didesnė širdies ir kraujagyslių reiškinių (ypač miokardo infarkto) pasireiškimo rizika. Todėl skiriant Trizivir, reikia iki minimumo sumažinti bet kuriuos modifikuojamuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, hipertenziją, hiperlipidemiją).

Be to, gydant pacientus, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriais galima pakeisti gydymą abakaviru.

Vartojimas asmenims, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min, vartojantiems Trizivir, lamivudino ekspozicija (AUC) gali būti 1,6–3,3 karto didesnė nei pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 50 ml/min. Atsitiktinės atrankos būdu atliktų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose Trizivir būtų lyginamas su atskirais komponentais pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml/min ir kurie vartojo pakoreguotą lamivudino dozę, saugumo duomenų nėra. Pirminių lamivudino kartu su zidovudinu registracijos tyrimų metu didesnė lamivudino ekspozicija buvo susijusi su didesniu hematologinio toksiškumo (neutropenijos ir anemijos) dažniu, nors nutraukti gydymą dėl neutropenijos ar anemijos teko po < 1 % tiriamųjų. Gali pasireikšti ir kitų su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., virškinimo trakto ir kepenų sutrikimų).

Pacientai, kurių nuolatinis kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min ir kurie vartoja Trizivir, turi būti stebimi dėl su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, ypač hematologinio toksiškumo. Jei

atsiranda nauja arba pasunkėja neutropenija ar anemija, rekomenduojama koreguoti lamivudino dozę pagal nurodytą lamivudino skyrimo informaciją, dozės korekcija negali būti pasiekama vartojant Trizivir. Jei reikia koreguoti lamivudino dozę, Trizivir vartojimą reikia nutraukti ir gydymo schemai sudaryti naudoti atskirus komponentus.

Vaistinių preparatų sąveika

Iki šiol nėra pakankamai duomenų apie Trizivir vartojimo kartu su nenukleozidinių atvirkštinių transkriptazių inhibitoriais (NNATI) ir proteinazės inhibitoriais (PI) efektyvumą, ir saugumą (žr. 5.1 skyrių).

Trizivir negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino, arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino.

Reikėtų nevartoti kartu stavudino ir zidovudino (žr. 4.5 skyrių).

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Trizivir sudėtyje yra abakaviro, lamivudino ir zidovudino, todėl bet kokia šioms veikliosioms medžiagoms būdinga sąveika gali pasireikšti ir vartojant Trizivir. Klinikiniai tyrimai parodė, kad kliniškai reikšmingos sąveikos tarp abakaviro, lamivudino ir zidovudino nėra.

Abakaviras yra metabolizuojamas veikiant UDF gliukuroniltransferazės (UGT) fermentams ir alkoholio dehidrogenazei. Vartojant kartu UGT sužadinančius ar slopinančius vaistinius preparatus arba medžiagas, kurios eliminuojamos veikiant alkoholio dehidrogenazei, gali pakisti abakaviro ekspozicija. Zidovudinas pirmiausia metabolizuojamas veikiant UGT fermentams. Vartojant UGT fermentus sužadinančius ar slopinančius vaistinius preparatus, gali pakisti zidovudino ekspozicija. Lamivudinas šalinamas per inkstus. Aktyvi lamivudino sekrecija į šlapimą priklauso nuo organinių katijonų pernašos (OKP). Lamivudiną vartojant kartu su OKP inhibitoriais ar nefrotoksinį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais, lamivudino ekspozicija gali padidėti.

Citochromo P₄₅₀ izofermentai (pvz.: CYP 3A4, CYP 2C9 ar CYP 2D6) abakaviro, lamivudino ir zidovudino metabolizmą veikia nereikšmingai, o pačios veikliosios medžiagos neaktyvina šios fermentų sistemos. Lamivudinas ir zidovudinas citochromo P₄₅₀ izofermentų neslopina. Abakaviras silpnai slopina CYP3A4 veikiamą metabolizmą, ir įrodyta, kad *in vitro* neslopina CYP2C9 ar CYP 2D6 izofermentų. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad abakaviras gali slopinti citochromo P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1) izofermentus. Todėl yra mažai galimybių sąveikauti su antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais, ne nukleozidais ir kitais vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia pagrindiniai P₄₅₀ izofermentai.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems. Toliau esantį sąrašą nereikėtų vertinti kaip išsamų, bet kaip apibūdinantį tirtų grupių vaistinius preparatus.

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas mechanizmas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Didanozinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozavimo keisti nebūtina.
Didanozinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

Didanozinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Stavudinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Stavudinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Stavudinas / zidovudinas	Dėl stavudino ir zidovudino antagonizmo aktyvumui prieš ŽIV <i>in vitro</i> , abiejų vaistinių preparatų veiksmingumas gali sumažėti.	
VAISTINIAI PREPARATAI INFEKCIŲMS LIGOMS GYDYTI		
Atovakvonas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma.
Atovakvonas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Atovakvonas / zidovudinas (750 mg du kartus per parą valgant / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑33 % Atovakvono AUC ↔	
Klaritromicinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Trizivir ir klaritromiciną reikia vartoti atskirai, darant maždaug 2 valandų pertrauką.
Klaritromicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Klaritromicinas / zidovudinas (500 mg du kartus per parą / 100 mg kas 4 valandas)	Zidovudino AUC ↓12 %	
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Trizivir dozavimo keisti nebūtina, išskyrus atvejus, kai pacientui yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg / 800 mg vieną kartą per parą 5 paras / vienkartinė 300 mg dozė)	Lamivudino AUC ↑40 % Trimetoprino AUC ↔ Sulfametoksazolo AUC ↔ (organinių katijonų pernašos slopinimas)	Jeigu nusprenžiamas, kad būtina vartoti kartu su kotrimoksazolu, reikia stebėti pacientų klinikinę būklę. <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukeltos pneumonijos (PCP) ir toksoplazmozės gydymas didelėmis trimetoprino/sulfametoksazolo dozėmis netirtas, todėl taip gydyti nereikėtų.
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Flukonazolas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Flukonazolas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Flukonazolas / zidovudinas (400 mg vieną kartą per parą / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑74 % (UGT slopinimas)	
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UGT sužadinimo abakaviro koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Rifampicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Rifampicinas / zidovudinas (600 mg vieną kartą per parą / 200 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↓48 % (UGT sužadinimas)	
VAISTINIAI PREPARATAI TRAUKULIAMS SLOPINTI		
Fenobarbitalis / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Duomenų nepakanka, kad būtų

	Dėl UGT sužadinimo abakaviro koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Fenobarbitalis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Fenobarbitalis / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UGT sužadinimo zidovudino koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	
Fenitoinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UGT sužadinimo abakaviro koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas. Stebėti fenitoino koncentracijas.
Fenitoinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Fenitoinas / zidovudinas	Fenitoino AUC ↑↓	
Valproinė rūgštis / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Valproinė rūgštis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Valproinė rūgštis / zidovudinas (250 mg arba 500 mg tris kartus per parą / 100 mg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑80 % (UGT slopinimas)	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
ANTIISTAMININIAI PREPARATAI (HISTAMINO H2 RECEPTORIŲ BLOKATORIAI)		
Ranitidinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Ranitidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis ranitidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	Dozavimo keisti nebūtina.
Ranitidinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Cimetidinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Cimetidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis cimetidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	Dozavimo keisti nebūtina.
Cimetidinas / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
CITOTOKSINAI		
Kladribinas / lamivudinas	Sąveikų tyrimų neatlikta. Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse <i>in vitro</i> , dėl to iškyla rizika, kad kladribinas taps	Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).

	neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu.	
OPIOIDAI		
Metadonas / abakaviras (40-90 mg vieną kartą per parą 14 parų / vienkartinė 600 mg dozė, vėliau po 600 mg du kartus per parą 14 parų)	Abakaviro AUC↔ C _{max} ↓35 % Metadono CL/F ↑22 %	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Metadonas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Daugumai pacientų metadono dozavimo keisti greičiausiai neprireiks. Kartais gali tekti iš naujo palaipsniui padidinti metadono dozę.
Metadonas / zidovudinas (30-90 mg vieną kartą per parą / po 200 mg kas 4 valandas	Zidovudino AUC ↑43 % Metadono AUC ↔	
RETINOIDAI		
Retinoidai (pvz., izotretinoinas) / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta. Galima sąveika dėl bendro eliminacijos būdo veikiant alkoholio dehidrogenazei.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Retinoidai (pvz., izotretinoinas) / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Retinoidai (pvz., izotretinoinas) / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
URIKOZURINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Probenecidas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Yra tik riboti duomenys, todėl klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėti, ar neatsiranda zidovudino toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).
Probenecidas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Probenecidas / zidovudinas (500 mg keturis kartus per parą / 2 mg/kg tris kartus per parą)	Zidovudino AUC ↑106 % (UGT slopinimas)	
IVAIRŪS		
Etanolis / abakaviras (vienkartinė 0,7 g/kg dozė / vienkartinė 600 mg dozė)	Abakaviro AUC ↑ 41 % Etanolio AUC ↔ (alkoholio dehidrogenazės slopinimas)	Dozavimo keisti nebūtina.
Etanolis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Etanolis / zidovudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė Lamivudino: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Trizivir vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio arba kitokių osmozės būdu veikiančių polialkoholų ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu

		neįmanoma išvengti ilgalaikio vartojimo kartu, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tirti ŽIV-1 viruso kopijų skaičių.
Riociguatas / abakaviras	Riociguato ↑ Abakaviras slopina CYP1A1 <i>in vitro</i> . Kartu suvartojus vienkartinę riociguato dozę (0,5 mg) ŽIV užsikrėtusiems pacientams, vartojantiems abakaviro / dolutegravio / lamivudino (600 mg / 50 mg / 300 mg vieną kartą per parą) derinį, riociguato $AUC_{(0-\infty)}$ padidėjo maždaug trimis kartais, palyginti su istoriškai žinomu riociguato $AUC_{(0-\infty)}$ sveikų tiriamųjų organizme.	Gali tekti sumažinti riociguato dozę. Dozavimo rekomendacijas žr. riociguato vartojimo informaciniuose dokumentuose.

Santrumpos: ↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = reikšmingų pokyčių nepasireiškia, AUC = angl., *area under the concentration versus time curve* – plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreivė, C_{max} = didžiausia išmatuota koncentracija, CL/F = tariamasis klirensas pavartojus per burną.

Vartojant zidovudiną gydymo ŽIV infekcijai gydyti plano sudėtyje, buvo pranešta apie anemijos paūmėjimą dėl ribavirino vartojimo, nors tikslų mechanizmą vis dar reikia išsiaiškinti. Dėl anemijos rizikos padidėjimo ribaviriną vartoti kartu su zidovudinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu jau paskirtas ART planas, reikėtų apsvarstyti zidovudino pakeitimo kombinuotos ART plane galimybes. Tai ypač svarbu pacientams, kuriems anksčiau zidovudinas sukėlė anemiją.

Kartu taikomas gydymas, ypač ūminių būklių gydymas vaistiniais preparatais, kurie gali slopinti kaulų čiulpų funkciją (pvz.: sisteminio poveikio pentamidinu, dapsonu, pirimetaminu, kotrimoksazolu, amfotericinu, flucitozinu, gancikloviru, interferonu, vinkristinu, vinblastinu ar doksorubicinu), irgi gali didinti nepageidaujamų reakcijų į zidovudiną riziką. Jeigu gydymas Trizivir ir bet kuriais šių vaistinių preparatų yra būtinas, reikia papildomai pasirūpinti inkstų funkcijos bei kraujo rodmenų stebėjimu ir, jeigu būtina, sumažinti vieno ar daugiau vaistinių preparatų dozes.

Riboti klinikinių tyrimų duomenys reikšmingo nepageidaujamų reakcijų į zidovudiną, vartojamą kartu su kotrimoksazolu (informaciją apie sąveiką, susijusią su lamivudinu ir kontrimoksazolu, žr. anksčiau), aerosoliniu pentamidinu, pirimetaminu ir profilaktikai vartojamomis acikloviro dozėmis, rizikos padidėjimo nerodo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, skiriant antiretrovirusinius vaistinius preparatus nėščiosioms ŽIV infekcijai gydyti ir naujagimio vertikalios užkrėtimo ŽIV rizikai mažinti, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir nėščiųjų gydymo patirtį. Šiuo atveju zidovudiną vartojant nėščiosioms ir vėliau naujagimiai, nustatyta, kad vaisiaus užsikrėtimo ŽIV nuo motinos dažnis sumažėjo. Duomenų apie Trizivir vartojimą nėštumo metu nėra. Vidutinis kiekis duomenų apie nėščias moteris, vartojusias atskirų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje buvo veikliosios medžiagos abakaviras, lamivudinas ir zidovudinas, derinius nerodo toksinio poveikio, susijusio su apsigimimams (daugiau kaip 300 nėštumų, kurių pirmą trimestrą buvo vaistinių preparatų ekspozicija, baigtys). Didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris,

vartojusias lamivudiną ar zidovudiną, nerodo toksinio poveikio, susijusio su apsigimimais (daugiau kaip 3 000 nėštumų, kurių metu ekspozicija vaistu buvo nuo pirmo trimestro, iš kurių daugiau kaip 2 000 nėštumų, kurių metu buvo lamivudino ir zidovudino ekspozicija, baigtys). Vidutinis kiekis duomenų (daugiau kaip 600 nėštumų, kurių metu ekspozicija vaistu buvo nuo pirmo trimestro, baigtys) nerodo abakaviro toksinio poveikio, susijusio su apsigimimais. Atsižvelgiant į nurodytą vidutinį kiekį duomenų, apsigimimų rizika žmogui mažai tikėtina.

Trizivir veikliosios medžiagos gali slopinti ląstelių DNR replikaciją, zidovudinas, vieno su gyvūnais atlikto tyrimo duomenimis, yra per placentą prasiskverbiantis kancerogenas ir tyrimuose su gyvūnais parodytas abakaviro kancerogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Reikia numatyti hepatito atsinaujinimo nutraukus lamivudino vartojimą galimybę pacientėms, kurios kartu yra užsikrėtusios ir hepatitu, kurios buvo gydomos vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (pvz., Trizivir), o po to pastojo.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai sukelia įvairaus sunkumo mitochondrijų pažeidimų. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimus (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Abakaviras ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu. Be to, abakaviras išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie abakaviro ir lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Paskyrus vienkartinę 200 mg zidovudino dozę ŽIV infekuotoms moterims, vidutinės zidovudino koncentracijos motinos piene ir serume buvo panašios.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad nei abakaviras, nei lamivudinas neturi įtakos vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Įrodyta, kad zidovudinas neveikia vyrų spermės kiekio, spermės morfologijos ir judrumo. Apskritai yra riboti prieštaringi duomenys apie antiretrovirusinio gydymo įtaką spermės kokybei ir kiekiui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Svarstant, ar pacientas gali vairuoti bei valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į jo klinikinę būklę ir nepageidaujamą Trizivir poveikį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nepageidaujamas abakaviro, lamivudino ir zidovudino poveikis gali pasireikšti atskirai juos vartojant ir gydant ŽIV ligą jais kartu. Kadangi Trizivir susideda iš abakaviro, lamivudino ir zidovudino, galima

tikėtis su šiais vaistais susijusio nepageidaujamo poveikio.

Lentelėje pateiktas atskirų veikliųjų medžiagų nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamo abakaviro, lamivudino ir zidovudino poveikio reiškiniai pateikti 2 lentelėje. Jie išvardyti pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnio apibūdinimai: labai dažni ($> 1/10$), dažni (nuo $> 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Jei atsiranda kuris nors iš šių simptomų, reikia atmesti padidėjusio jautrumo reakcijos galimybę.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į atskiras veikliąsias medžiagas, esančias Trizivir sudėtyje

Abakaviras	Lamivudinas	Zidovudinas
SVARBU: informacija apie padidėjusį jautrumą abakavirui pateikta toliau skyrelyje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas. Padidėjęs jautrumas abakavirui“.		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
	<i>Nedažni:</i> neutropenija, anemija (abi kartais sunkios), trombocitopenija <i>Labai reti:</i> visiška eritrocitų aplazija	<i>Dažni:</i> anemija, neutropenija ir leukopenija <i>Nedažni:</i> trombocitopenija ir pancitopenija su kaulų čiulpų hipoplazija <i>Reti:</i> vien tik eritrocitų aplazija <i>Labai reti:</i> aplastinė anemija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		
<i>Dažni:</i> padidėjęs jautrumas		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		
<i>Dažni:</i> anoreksija <i>Labai reti:</i> pieno rūgšties acidozė	<i>Labai reti:</i> pieno rūgšties acidozė	<i>Reti:</i> anoreksija, pieno rūgšties acidozė nesant hipoksemijos
<i>Psichikos sutrikimai</i>		
		<i>Reti:</i> nerimas, depresija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		
<i>Dažni:</i> galvos skausmas	<i>Dažni:</i> galvos skausmas, nemiga <i>Labai reti:</i> periferinė neuropatija (parestezijos)	<i>Labai dažni:</i> galvos skausmas <i>Dažni:</i> svaigulys <i>Reti:</i> nemiga, parestezijos, mieguistumas, proto aštrumo sumažėjimas, traukuliai
<i>Širdies sutrikimai</i>		
		<i>Reti:</i> kardiomiopatija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>		
	<i>Dažni:</i> kosulys, sloga	<i>Nedažni:</i> dusulys <i>Reti:</i> kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai		
<i>Dažni:</i> pykinimas, vėmimas, viduriavimas <i>Reti:</i> pankreatitas	<i>Dažni:</i> pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas <i>Reti:</i> amilazės kiekio serume padidėjimas, pankreatitas	<i>Labai dažni:</i> pykinimas <i>Dažni:</i> vėmimas, pilvo skausmas, ir viduriavimas <i>Nedažni:</i> vidurių pūtimas <i>Reti:</i> burnos gleivinės pigmentacija, skonio sutrikimas, dispepsija, pankreatitas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai		
	<i>Nedažni:</i> laikinas kepenų fermentų (AST, ALT) kiekio padidėjimas <i>Reti:</i> hepatitas	<i>Dažni:</i> kepenų fermentų ir bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas <i>Reti:</i> kepenų sutrikimas, pvz., sunki hepatomegalija su steatoze
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
<i>Dažni:</i> išbėrimas (be sisteminių simptomų) <i>Labai reti:</i> daugiaformė eritema, Stevens-Johnson sindromas ir toksinė epidermolizė	<i>Dažni:</i> išbėrimas, alopecija	<i>Nedažni:</i> išbėrimas ir niežulys <i>Reti:</i> nagų ir odos pigmentacija, dilgėlinė ir prakaitavimas
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	<i>Dažni:</i> artralgija, raumenų sutrikimai <i>Reti:</i> rabdomiolizė	<i>Dažni:</i> mialgija <i>Nedažni:</i> miopatija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
		<i>Reti:</i> padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
		<i>Reti:</i> ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
<i>Dažni:</i> karščiavimas, apsnūdimas, nuovargis	<i>Dažni:</i> nuovargis, bendrasis negalavimas, karščiavimas	<i>Dažni:</i> bendrasis negalavimas <i>Nedažni:</i> karščiavimas, bendrojo pobūdžio skausmai ir astenija <i>Reti:</i> drebulys, krūtinės skausmas ir panašus į gripą sindromas

Dauguma toliau lentelėje išvardytų nepageidaujamų reakcijų pasireiškia dažnai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, letargija, bėrimas) pacientams, kurių jautrumas abakavirui yra padidėjęs. Todėl reikia atidžiai ištirti, ar nėra padidėjusio jautrumo pacientams, kuriems pasireiškia bet kuris iš šių simptomų (žr. 4.4 skyrių). Labai retai buvo pranešta apie daugiaformės eritemos, Stivenso ir Džonsono sindromo ar toksinės epidermolizės atvejus, kuriais negalima paneigti padidėjusio jautrumo abakavirui. Tokiais atvejais reikia nedelsiant visam laikui nutraukti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

Šios PJR požymiai ir simptomai yra išvardyti toliau. Jie buvo pastebėti arba klinikinių tyrimų metu, arba po vaistinio preparato patekimo į rinką. Požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė ne mažiau kaip 10 % pacientų, yra paryškinti juodu šriftu.

Beveik visiems pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos, karščiavimas ir (arba) bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas arba dilgėlinė) yra sindromo dalis, tačiau pasireiškė ir reakcijos be karščiavimo ar bėrimo. Kiti pagrindiniai simptomai yra virškinimo sutrikimų, kvėpavimo sutrikimų ar bendrieji simptomai, tokie kaip letargija ir bendrasis negalavimas.

<i>Odos</i>	Bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas ar dilgėlinė).
<i>Virškinimo organų</i>	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, burnos išopėjimas.
<i>Kvėpavimo organų</i>	Dusulys, kosulys , gerklės skausmas, suaugusių žmonių respiracinis distreso sindromas, kvėpavimo nepakankamumas.
<i>Ivairūs</i>	Karščiavimas, letargija, bendrasis negalavimas , edema, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktyvitas, anafilaksija.
<i>Nervų sistemos ar psichikos</i>	Galvos skausmas , parestezija.
<i>Kraujo ir limfinės sistemos</i>	Limfopenija.
<i>Kepenų ar kasos</i>	Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas , hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas.
<i>Skeleto ir raumenų</i>	Mialgija , retais atvejais miolizė, artralgija, kreatino fosfokinazės suaktyvėjimas.
<i>Šlapimo organų</i>	Kreatinino kiekio padidėjimas, inkstų funkcijos nepakankamumas.

Gydymą tęsiant, simptomai, susiję su šia PJR, sunkėja ir gali būti pavojingi gyvybei, o retais atvejais buvo mirtini.

Pakartotinai pradėtas gydymas abakaviru po pasireiškusios PJR abakavirui lemia greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Toks PJR atsinaujinimas dažniausiai būna sunkesnis nei pirmą kartą pasireiškusi reakcija ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį. Panašių reakcijų nedažnai atsirado pakartotinai pradėjus gydymą abakaviru pacientams, kuriems prieš nutraukiant abakaviro vartojimą, buvo stebėtas tik vienas pagrindinis padidėjusio jautrumo simptomas (žr. pirmiau), ir taip pat labai retais atvejais pacientams, kurie buvo pradėti gydyti pakartotinai ir anksčiau nebuvo patyrę PJR simptomų (t. y. anksčiau buvo manoma, kad šie pacientai toleruoja abakavirą).

Nepageidaujamos hematologinės reakcijos į zidovudiną

Anemija, neutropenija ir leukopenija dažniau atsiranda vartojant didesnes vaistinio preparato dozes (1 200-1 500 mg per dieną) ir vėlyvose ŽIV stadijose (ypač kai prieš gydymą būna išsekę kaulų čiulpu rezervai), o dažniausia – ligoniams, kurių kraujyje CD4 ląstelių koncentracija yra < 100 ląstelių/mm³. Tokiu atveju gali prireikti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių). Dėl anemijos gali prireikti perpilti kraują.

Neutropenija dažniau pasitaiko tada, kai prieš gydymą zidovudinu būna sumažėjęs neutrofilų skaičius ir hemoglobino bei vitamino B₁₂ kiekis serume.

Pieno rūgšties acidozė

Vartojant zidovudino pasitaikydavo kai kada mirtinai pavojingi pieno rūgšties acidozės atvejai, paprastai susiję su sunkia hepatomegalija bei steatoze (žr. 4.4 skyriuje).

Lipoatrofija

Gydymas zidovudinu buvo susijęs su poodinio riebalinio audinio sunykimu, kuris labiausiai yra pastebimas veide, galūnėse ir sėdmenų srityje. Trizivir vartojančius pacientus reikia dažnai tirti ir apklausti, ar jiems neatsiranda lipoatrofijos požymių. Pastebėjus, kad vystosi lipoatrofija, gydymo Trizivir tęsti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [Graves] ligą ir autoimuninę hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Trizivir perdozavimo patirtis yra ribota. Ūmiai apsinuodijus abakaviru, zidovudinu ar lamivudinu, specifinių perdozavimo požymių ar simptomų nenustatyta, išskyrus tuos, kurie išvardyti kaip nepageidaujamos reakcijos.

Perdozavus vaisto reikėtų stebėti ligonį, ar neatsirado toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių) ir prireikus taikyti tinkamą simptominių gydymą. Kadangi lamivudinas dializuojasi, perdozavimui gydyti galima taikyti nuolatinę hemodializę, bet tai nebuvo tirta. Atrodo, kad atliekant hemodializę ir peritoninę dializę zidovudino eliminacija nedaug tepadidėja, bet sparčiau išskiriamas iš jo susidarantis gliukuronidas. Ar abakavirą galima pašalinti peritonine dialize arba hemodialize, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė

Sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas – J05AR04.

Veikimo mechanizmas

Abakaviras, lamivudinas ir zidovudinas yra NATI. Jie stipriai selektyviai slopina ŽIV-1 ir ŽIV-2. Viduląstelinės kinazės visus tris vaistus nuosekliai paverčia atitinkamais 5'-trifosfatais (TF). Lamivudino TF, karboviro TF (aktyvi abakaviro TF forma) ir zidovudino TF yra ŽIV atvirkštinės transkriptazės (AT) substratai ir konkurenciniai inhibitoriai, tačiau pagrindinis antivirusinis poveikis pasireiškia dėl to, kad jų monofosfatai prisijungia prie viruso DNR grandinės ir taip ją užbaigia. Abakaviro, lamivudino ir zidovudino trifosfatams būdingas daug mažesnis afinitetas užkrėstų ląstelių DNR polimerazėms.

Lamivudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: abakaviras, didanozinas, nevirapinas) *in vitro* nepastebėta. Zidovudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: didanozinas ir interferonas alfa) *in vitro* nepastebėta. Abakaviro, vartojamo kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) didanozinu, emtricitabinu, stavudinu ar tenofoviru, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NNATI) nevirapinu ar proteazės inhibitoriumi (PI) amprenaviru, antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūrose nesumažėjo.

In-vitro atsparumas

ŽIV-1 atsparumas lamivudinui susijęs su M184I ar dažniau su M184V aminorūgšties pokyčiu, įvykusi arti viruso atvirkštinės transkriptazės aktyviosios vietos.

In vitro buvo išskirtos abakavirui atsparios ŽIV-1 padermės. Jos susijusios su AT kodonų srities (M184V, K65R, L74V ir Y115F) specifiniais genotipo pokyčiais. *In vitro* virusai abakavirui atsparūs tampa palyginti lėtai, nes reikia daugybės mutacijų, kad EC₅₀, palyginti su įprastiniu virusu, padidėtų tiek, kad būtų kliniškai reikšmingas.

In vivo atsparumas (negydyti pacientai)

M184V arba M184I mutacija įvyko ŽIV-1 infekuotiems pacientams, gydomiems lamivudino turinčiais antivirusiniais vaistais. Pagrindinio klinikinio Combivir (fiksotų dozių lamivudino ir zidovudino derinys) tyrimo metu tiems pacientams, kurių antivirusinis gydymas (gydymo schemoje buvo abakaviro) buvo nesėkmingas, dauguma atvejų nebuvo nustatyta su NATI susijusių pokyčių, palyginti su pradiniais duomenimis (15 %), arba įvyko tik M184V ar M184I (78 %) mutacija. Bendras M184V arba M184I dažnis buvo didelis (85 %), o L74V, K65R ir Y115F pastebėta nebuvo (žr. lentelėje). Timidino analogo mutacijų (TAM), kurias sukelia zidovudinas, taip pat buvo aptikta (8 %).

Gydymas	Abakaviras + Combivir
Asmenų skaičius	282
Nesėkmingo antivirusinio gydymo atvejai	43
Genotipų gydymo metu skaičius	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAM ¹	3 (8 %)

1. Asmenų skaičius, kuriems nustatyta ≥ 1 timidino analogo mutacija (TAM).

TAM gali atsirasti, kai timidino analogai yra susiję su abakaviru. Šešių klinikinių tyrimų metaanalizė parodė, kad TAM nepasireiškė naudojant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras be zidovudino (0/127), tačiau pasireiškė taikant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras ir timidino analogas zidovudinas (22/86, 26 %). Be to, L74V ir K65R sumažėja, skiriant kartu ZDV (K65R: be ZDV: 13/127, 10 %; su ZDV: 1/86, 1 %; L74V: be ZDV: 51/127, 40 %; su ZDV: 2/86, 2 %).

Atsparumas *in vivo* (gydyti pacientai)

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, gydomiems lamivudino turinčiais antivirusiniais vaistais, įvyko M184V arba M184I mutacijos ir atsirado didelio laipsnio atsparumas lamivudinui. *In vitro* tyrimų

duomenys leidžia daryti išvadą, kad tęsiant gydymą lamivudinu antiretrovirusiniu režimu, nepaisant M184V didėjimo, gali išlikti antiretrovirusinis poveikis (matyt, dėl susilpninto viruso pajėgumo). Šių duomenų klinikinė reikšmė nenustatyta, nes klinikinių duomenų yra labai nedaug, todėl negalima daryti kokių nors išvadų. Bet kokiu atveju visada geriau pradėti gydymą veiksmingais NRTI, o ne tęsti gydymą lamivudinu. Todėl tęsti gydymą lamivudinu, nepaisant M184V mutacijos atsiradimo, galima tik tuo atveju, jei nėra jokios galimybės gydyti kitais aktyviais NRTI. Panašiai TAM buvimas didina atsparumą ZDV.

Kliniškai reikšmingai sumažėjęs jautrumas abakavirui nustatytas virusų, išskirtų iš tų pacientų, kurių organizme virusų replikacija vyko nekontroliuojamai ir kurie anksčiau buvo gydomi bei yra atsparūs kitiems nukleozidų inhibitoriams. Atliekant penkis klinikinius tyrimus, kurių metu gydymui sustiprinti buvo papildomai skirta ABC, 166 asmenų metaanalizė parodė, kad 123 (74 %) įvyko M184V/I, 50 (30 %) įvyko T215Y/F, 45 (27 %) įvyko M41L, 30 (18 %) įvyko K70R ir 25 (15 %) įvyko D67N mutacija. K65R nebuvo, o L74V ir Y115F pasitaikė nedažnai (≤ 3 %). Prognozuojamo genotipo logistinės regresijos modeliavimas (koreguota pagal pradinį plazmos ŽIV-1RNR [vRNR], CD4+ ląstelių skaičių, ankstesnio antivirusinio gydymo trukmę ir gydymo ciklų skaičių) parodė, kad įvykusios 3 ir daugiau atsparumo mutacijų, susijusių su NATI, turėjo ryšį su sumažėjusiu atsaku į gydymą 4-ą savaitę ($p = 0,015$) arba 4 ir daugiau mutacijų – 24-ą savaitę ($p \leq 0,012$). Be to, amino rūgšties įterpimas 69-oje vietoje arba Q151M mutacija, kuri paprastai randama kartu su A62V, V75I, F77L ir Y116F, sukelia didelio laipsnio atsparumą abakavirui.

Pradinė atvirkštinės transkriptazės mutacija	4-a savaitė (n = 166)		
	n	Vidutinis vRNR pokytis ($\log_{10}c/ml$)	Procentinė dalis <400 kopijų/ml vRNR
Nėra	15	-0,96	40 %
Tik M184V	75	-0,74	64 %
Bet kuri viena NRTI mutacija	82	-0,72	65 %
Bet kurios dvi NRTI mutacijos	22	-0,82	32 %
Bet kurios trys NRTI mutacijos	19	-0,30	5 %
Ketrios ir daugiau NRTI mutacijos	28	-0,07	11 %

Fenotipinis atsparumas ir kryžminis atsparumas

Fenotipinis atsparumas abakavirui atsiranda esant M184V kartu su mažiausiai viena abakaviro selektyvia mutacija arba M184V kartu su keliomis TAM. Fenotipinis kryžminis atsparumas kitiems NATI, esant tik vienai M184V mutacijai, yra ribotas. Zidovudinas, didanozidas, stavudinas, abakaviras ir tenofoviras išlaiko savo antiretrovirusinį poveikį tokiems ŽIV-1 variantams. Tačiau M184V kartu su K65R iš tiesų padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, tenofoviro, didanozino ir lamivudino; M184V kartu su L74V padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, didanozino ir lamivudino; o M184V kartu su Y115F padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro ir lamivudino. Tinkamas abakaviro skyrimas gali būti nustatytas vadovaujantis dabartiniais atsparumo algoritmais.

Kryžminis atsparumas tarp abakaviro, zidovudino ar lamivudino ir kitų klasių antiretrovirusinių vasitų, pvz., proteazės inhibitorių (PI) arba nenukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) yra mažai tikėtinas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vieno atsitiktinių imčių dvigubai aklo placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu palygintas abakaviro, lamivudino ir zidovudino derinys su indinaviro, lamivudino ir zidovudino deriniu, gydant anksčiau gydymo negavusius pacientus. Dėl to, kad daugeliui pacientų gydymas buvo nutrauktas prieš

laiką (iki 48 savaitės 42 % pacientų nutraukė atsitiktine tvarka skirtą gydymą) 48 savaitę nebuvo padaryta jokių apibendrinančių išvadų apie gydymo lygiavertiškumą. Nors abakaviro ir indinaviro grupėse antivirusinis poveikis buvo panašus, sprendžiant pagal pacientų, kuriems virusų kiekio nustatyti neįmanoma (≤ 400 kopijų/ml), procentą [ketinimo gydyti analizės (ITT) duomenimis, atitinkamai 47 % ir 49 %, gydymo analizės (AT) duomenimis, atitinkamai 86 % ir 94 %], tačiau gydymo indinaviru grupėje rezultatai buvo geresni, ypač pacientams, kurių organizme virusų buvo daug ($> 100\,000$ kopijų/ml) [ITT analizės duomenys buvo atitinkamai 46 % ir 55 %, AT analizės duomenys – atitinkamai 84 % ir 93 %].

ACTG5095 buvo atsitiktinių parinkčių (1:1:1), dvigubai aklu metodu atliekamas, placebo kontroliuojamas tyrimas su 1147 ŽIV-1 infekuotais, negavusiais antiretrovirusinio gydymo suaugusiais pacientais, lyginantis 3 gydymo režimus : zidovudinas (ZDV), lamivudinas (3TC), abakaviras (ABC), efavirenzas (EFV) su ZDV/3TC/EFV ir su ZDV/3TC/ABC. Praėjus vidutiniškai iki 32 savaičių, gydymas trimis nuklelidais ZDV/3TC/ABC pasirodė virusologiškai menkesnis negu dvi kitos schemos nepriklausomai nuo pradinio viruso krūvio ($< ar > 100\,000$ kopijų/ml). 26 % gydomųjų ZDV/3TC/ABC, 16 % – ZDV/3TC/EFV ir 13 % gydomųjų keturiais vaistais buvo įtraukti į virusologinės nesėkmės kategoriją. (ŽIV RNR > 200 kopijų/ml). 48 savaitę asmenų su ŽIV RNR < 50 kopijų/ml santykis ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ir ZDV/3TC/ABC/EFV režimų buvo atitinkamai 63 %, 80 % ir 86 %. Tyrimo duomenų saugumo stebėjimo komitetas sustabdė ZDV/3TC/ABC režimą dėl didesnio pacientų su virusologine nesėkme santykio. Likusieji gydymo režimai buvo tęsiami aklu metodu. Praėjus vidutiniškai 144 savaitėms 25 % asmenų iš ZDV/3TC/ABC/EFV režimo ir 26 % iš ZDV/3TC/EFV režimo buvo priskirti virusologinės nesėkmės kategorijai. Tarp šių dviejų režimų nebuvo reikšmingo skirtumo, vertinant, kada atsirado pirmoji virusologinė nesėkmė ($p = 0,73$, *log-rank* testas). Šio tyrimo metu ABC pridėjimas prie ZDV/3TC/EFV reikšmingiau nepadidino efektyvumo.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virusologinė nesėkmė (ŽIV RNR > 200 kopijų/ml)	32 savaitės	26 %	16 %	13 %
	144 savaitės	-	26 %	25 %
Virusologinė sėkmė (48 savaitės ŽIV RNR < 50 kopijų/ml)		63 %	80 %	86 %

Tebevykstančio atviro nedidelės apimties tyrimo metu antivirusiniais preparatais negydytus pacientus 24 savaites gydant abakaviru, lamivudinu, zidovudinu ir efavirenzu kartu, maždaug 90 % pacientų plazmoje buvo mažas virusinio užkrato kiekis (< 400 kopijų/ml), iš kurių 80 % buvo < 50 kopijų/ml.

Šiuo metu nėra duomenų apie Trizivir poveikį intensyviai gydytiems arba tokiems ligoniams, kuriems kitoks gydymas nepadėjo ar liga buvo įsisenėjusi (kai CD4 ląstelių buvo < 50 ląstelių/mm³).

Šio nukleozidų derinio naudingumas prieš tai intensyviai gydytiems ligoniams priklausys nuo ankstesnio gydymo būdo ir trukmės, dėl kurių galėjo atsirasti ŽIV-1 padermių, pasižyminčių kryžminių atsparumu abakavirui, lamivudinui ir zidovudinui.

Šiuo metu dar nėra pakankamai duomenų apie Trizivir veiksmingumą ir saugumą, jei jo vartojama kartu su NATI ar PI.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas lamivudinas, abakaviras ir zidovudinas lengvai ir greitai absorbuojamas iš virškinimo trakto. Absoliutus išgerto abakaviro biologinis prieinamumas yra 83 %, lamivudino – 80-85 %, zidovudino – 60-70 %.

ŽIV-1 užkręstų pacientų farmakokinetinis tyrimas parodė, kad abakaviro, lamivudino ir zidovudino nusistovėjusios koncentracijos farmakokinetiniai parametrai yra panašūs tiek vartojant vien Trizivir, tiek lamivudino/zidovudino tabletes kartu su abakaviru. Šie parametrai buvo panašūs į parametrus bioekvivalentiškumo tyrimo metu nustatytus sveikiems savanoriams, gydytiems Trizivir.

Bioekvivalentiškumo tyrimo metu buvo lyginamas Trizivir su atskiromis 300 mg abakaviro, 150 mg lamivudino ir 300 mg zidovudino tabletėmis, vartojamomis kartu. Buvo tiriama ir maisto įtaka absorbcijos greičiui bei dydžiui. Pagal plotą po koncentracijos kreivę ($AUC_{0-\infty}$) ir didžiausią koncentraciją (C_{max}) Trizivir buvo bioekvivalentiškas atskiroms 300 mg abakaviro, 150 mg lamivudino ir 300 mg zidovudino tabletėms. Maistas lėtino Trizivir absorbcijos greitį (C_{max} sumažėjo 18-32%, t_{max} pailgėjo maždaug 1 val.), bet absorbcijos dydis ($AUC_{0-\infty}$) nekito. Šie duomenys laikomi klinikai nereikšmingais, todėl Trizivir galima vartoti su maistu ar be jo.

Naudojant terapinį dozavimą (viena Trizivir tabletė dukart per dieną) pacientams abakaviro, lamivudino ir zidovudino vidutinės (CV) nusistovėjusios koncentracijos C_{max} reikšmės plazmoje yra atitinkamai 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45 %), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33 %) ir 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83 %). Atitinkamas abakaviro C_{min} dydis nenustatytas, lamivudino C_{min} – 0,14 $\mu\text{g/ml}$ (70 %) ir zidovudino – 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (64 %). Vidutinės (CV) abakaviro, lamivudino ir zidovudino AUC reikšmės, 12 valandų tarp dozių laikotarpiu, yra atitinkamai 6,39 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (31 %), 5,73 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (31 %) ir 1,50 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ (47 %).

Nustatyta, kad vartojant zidovudino ir lamivudino kartu, vidutiniškai padidėjo zidovudino C_{max} (28 %), bet bendra ekspozicija (AUC) ryškiau nekito. Zidovudinas neveikė lamivudino farmakokinetikos. Pastebėtas abakaviro poveikis zidovudinui (C_{max} sumažėjo 20 %) ir lamivudinui (C_{max} sumažėjo 35 %).

Pasiskirstymas

Leidžiant vaistus į veną nustatyta, kad abakaviro vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,8 l/kg, lamivudino – 1,3 l/kg, zidovudino – 1,6 l/kg. Vartojant terapines lamivudino dozes, tarp jų ir vaisto koncentracijos kraujyje yra tiesinė priklausomybė. Tik nedidelė lamivudino dalis susijungia su svarbiausiais kraujo plazmos baltymais albuminais (*in vitro* su plazmos albuminais jungiasi < 36 % vaisto). Su kraujo plazmos baltymais susijungia 34-38 % zidovudino. Tyrimai *in vitro* rodo, kad abakaviras, jei jo koncentracija terapinė, su žmogaus plazmos baltymais jungiasi silpnai arba vidutiniškai (apie 49 %). Visa tai rodo, kad šių preparatų sąveika su kitais vaistais, išstumiant juos iš baltymų, yra mažai tikėtina,

Todėl tokios sąveikos tarp Trizivir ir kitų medikamentų neturėtų būti.

Nustatyta, kad abakaviras, lamivudinas ir zidovudinas prasiskverbia į centrinę nervų sistemą (CNS) ir patenka į smegenų skystį. Vidutinis lamivudino koncentracijų likvoro ir kraujyje santykis praėjus 2-4 val. po vaisto išgėrimo buvo apytiksliai lygus 0,12, o zidovudino - 0,5. Nežinoma, kaip giliai lamivudinas prasiskverbia į CNS ir kokią tai turi reikšmę jo gydomajam poveikiui.

Tyrimai parodė, kad abakaviro AUC santykis smegenų skystyje ir plazmoje yra 30-44 %. Pastebėtos didžiausios koncentracijos reikšmės buvo 9 kartus didesnės už abakaviro IC_{50} (0,08 $\mu\text{g/ml}$ arba 0,26 μmol), vartojant abakaviro 600 mg du kartus per dieną.

Biotransformacija

Tik nedidelė dalis lamivudino metabolizuojama. Šis vaistas daugiausia išskiriamas nepakitęs pro inkstus. Lamivudino metabolinė sąveika su kitais vaistais mažai tikėtina, nes jis mažai biotransformuojamas kepenyse (5-10 %) ir beveik nesijungia su plazmos baltymais.

Ir kraujo plazmoje, ir šlapime svarbiausias zidovudino metabolitas yra jo 5'-gliukuronidas. 50-80 % išgertos vaisto dozės išskiriama šiuo pavidalu pro inkstus. Nustatyta, kad švirkščiant zidovudiną į veną dalis jo virsta 3'-amino-3'-deoksitimidinu (AMT).

Abakaviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse ir tik mažiau kaip 2 % suvartotos jo dozės išsiskiria pro inkstus nepakitusiu pavidalu. Pagrindinis metabolizmo būdas žmogaus organizme yra alkoholio dehidrogenazės veikimas ir jungimasis su gliukuronu, dėl to susidaro 5'-karboksirūgštis ir 5'-gliukuronidas. Šie junginiai sudaro apie 66 % dozės, išskiriamos su šlapimu.

Eliminacija

Nustatyta, kad lamivudino pusinės eliminacijos trukmė yra 18-19 valandų. Vidutinis bendras lamivudino klirensas yra maždaug 0,32 l/val./kg, o jo didžiąją dalį (> 70 %) sudaro inkstų klirensas (vaistas išskiriamas dalyvaujant organinei katijonų pernešimo sistemai). Tiriant ligonius, sergančius inkstų nepakankamumu, nustatyta, kad sutrikus inkstų funkcijai lamivudinas išskiriamas lėčiau. Jei kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min., reikia sumažinti vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių).

Švirkščiant zidovudiną į veną jo vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė buvo 1,1 val., o vidutinis bendras klirensas - 1,6 l/val./kg. Apskaičiuota, kad zidovudino inkstų klirensas lygus 0,34 l/val./kg, taigi jis filtruojasi glomeruluose ir aktyviai sekretuojamas inkstų kanalėliuose. Sergant sunkiu inkstų nepakankamumu zidovudino koncentracija kraujyje padidėja.

Vidutinis abakaviro pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1,5 valandos. Ilgai vartojant du kartus per dieną po 300 mg abakaviro, didesnės jo kumuliacijos nepastebėta. Abakaviro eliminacija vyksta metabolizuojant jį kepenyse ir šalinant metabolitus daugiausia su šlapimu. Nepakitęs abakaviras ir jo metabolitai, šalinami su šlapimu, sudaro apie 83 % suvartotos jo dozės, likusi dalis pašalinama su išmatomis.

Ypatingų populiacijų pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetiniai duomenys abakavirui, lamivudinui ir zidovudinui surinkti atskirai. Negausūs duomenys apie pacientus, sergančius ciroze, rodo, kad sutrikus kepenų funkcijai zidovudinas gali kauptis, nes sulėtėja jo jungimasis su gliukurono rūgštimi. Vidutiniškai ar labai sutrikus kepenų funkcijai, lamivudino farmakokinetika daug nesikeičia.

Abakaviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse. Jo farmakokinetika buvo tirta pacientų, kurie vartojo 600 mg vienkartinę dozę ir kurių kepenų funkcija buvo truputį sutrikusi (5-6 balai Child-Pugh skalėje), organizme: AUC mediana (ribos) buvo 24,1 (nuo 10,4 iki 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$. Rezultatai rodo, kad plotas po abakaviro koncentracijos kreive yra vidutiniškai 1,89 karto [1,32; 2,70] didesnis (90 % PI), o pusinės eliminacijos laikas – 1,58 [1,22; 2,04] karto didesnis. Dėl reikšmingo abakaviro ekspozicijos nepastovumo nėra galutinių rekomendacijų, kiek sumažinti jo dozę ligoniams, kurių kepenų funkcija šiek tiek sutrikusi. Remiantis abakavirui surinktais duomenimis, Trizivir nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nustatyta, kad lamivudino pusinės eliminacijos trukmė yra 5-7 valandos. Vidutinis bendras lamivudino klirensas yra maždaug 0,32 l/val./kg, o jo didžiąją dalį (> 70 %) sudaro inkstų klirensas (vaistas išskiriamas dalyvaujant organinei katijonų pernešimo sistemai). Tiriant ligonius, sergančius inkstų nepakankamumu, nustatyta, kad sutrikus inkstų funkcijai lamivudinas išskiriamas lėčiau.

Švirkščiant zidovudiną į veną jo vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė buvo 1,1 val., o vidutinis bendras klirensas - 1,6 l/val./kg. Apskaičiuota, kad zidovudino inkstų klirensas lygus 0,34 l/val./kg, taigi jis filtruojasi glomeruluose ir aktyviai sekretuojamas inkstų kanalėliuose. Sergant sunkiu inkstų nepakankamumu zidovudino koncentracija kraujyje padidėja.

Abakaviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse, tik 2 % nepakitusio vaisto išsiskiria su šlapimu. Paskutine inkstų ligos stadija sergančių ligonių organizme abakaviro farmakokinetika panaši į žmonių, kurių inkstų funkcija yra normali, todėl esant inkstų nepakankamumui jo dozės mažinti nereikia.

Kadangi lamivudino ir zidovudino dozes gali tekti mažinti, pacientams su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.), rekomenduojama vartoti atskirus abakaviro, lamivudino ir zidovudino preparatus. Trizivir kontraindikuotinas pacientams, sergantiems paskutine inkstų ligos stadija (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme farmakokinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių duomenų apie kartu vartojamų lamivudino, abakaviro ir zidovudino poveikį gyvūnams nėra. Šių vaistų derinys gali sukelti kliniškai reikšmingą anemiją, neutropeniją ir leukopeniją.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nei abakaviras, nei lamivudinas, nei zidovudinas neturi mutageninio poveikio bakterijoms, tačiau, kaip ir kiti nukleozidų analogai, jie slopina DNR replikaciją žinduolių ląstelėse *in vitro* (pvz., atliekant žiurkių limfomos mėginį). Šie duomenys atitinka žinomą kitų nukleozidų analogų aktyvumą.

In vivo tyrimų duomenimis, lamivudino dozės, nuo kurių šio vaisto koncentracija plazmoje būna 40-50 kartų didesnė negu gydomiems ligoniams, toksinio poveikio genams nesukelia. Girdant pelėms ir žiurkėms kartotines zidovudino dozes mikrobranduolio mėginio metu, nustatytas klastogeninis poveikis. Taip pat pastebėta, kad zidovudinu gydomų AIDS sergančių ligonių periferinio kraujo limfocitų chromosomose yra daugiau trūkių.

Bandomojo tyrimo metu nustatyta, kad zidovudinas įjungiamas į suaugusiųjų, tarp jų ir nėščių moterų, besigydančių zidovudinu nuo ŽIV-1 infekcijos ar vartojančių jį viruso perdavimui iš motinos vaikui išvengti, leukocitų branduolio DNR. Zidovudinas taip pat įjungiamas į naujagimių, kurių motinos gydomos zidovudinu, virkštelės kraujo leukocitų DNR. Beždžionėms buvo lygintas vieno zidovudino bei zidovudino ir lamivudino derinio, kurių ekspozicija buvo tokia, kaip žmogaus organizme, transplacentinis genotoksinis poveikis. Nustatyta, kad vaistų deriniu gimdoje paveiktiems vaisiams daugelyje organų buvo įjungta daugiau nukleozido analogo-DNR ir pasireiškė didesnio telomerų sutrumpėjimo požymių, nei tik zidovudinu paveiktiems vaisiams. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Ir *in vitro*, ir *in vivo* didelės abakaviro koncentracijos nedaug pažeidžia chromosomas, todėl galima pavojų žmogui reikėtų palyginti su laukiama gydymo nauda.

Abakaviro, lamivudino ir zidovudino derinio kancerogeninis poveikis nebuvo tirtas. Ilgai girdant lamivudino žiurkėms ir pelėms, kancerogeninio poveikio nepastebėta. Girdant zidovudino pelėms ir žiurkėms pastebėta, kad po ilgo laiko atsiranda makšties auglių. Tolesni intravaginalinio kancerogeninio poveikio tyrimai patvirtino hipotezę, kad makšties augliai formavosi dėl ilgalaikio didelės nemetabolizuoto zidovudino koncentracijos šlapime poveikio graužikų makšties epiteliui. Bet kurios lyties abiejų rūšių individams kitokių zidovudino sukeltų auglių nepastebėta.

Be to, buvo atlikti du transplacentinio kancerogeninio poveikio tyrimai pelėms. Vieno JAV nacionalinio vėžio instituto atlikto tyrimo metu vaikingos pelės nuo 12-18 gestacijos dienos vartojo zidovudino didžiausiomis toleruojamomis dozėmis. Po atsivedimo praėjus metams, palikuonys, kuriems teko didžiausios dozės (420 mg/kg kūno svorio atsivedimo metu), dažniau sirgo plaučių, kepenų, o patelės – ir dauginimosi organų navikais.

Kito tyrimo metu pelės vartojo zidovudino iki 40 mg/kg 24 mėnesius, pradedant 10-ąja gestacijos diena. Su vaisto vartojimu susiję pokyčiai buvo tik vėlai susiformavę makšties epiteliniai augliai, kurių atsiradimo dažnis ir laikas buvo panašus, kaip ir geriant preparatą standartinio kancerogeninio poveikio tyrimo metu. Tokiu būdu antrasis tyrimas neįrodo, kad zidovudinas veikia kaip transplacentinis kancerogenas.

Galima daryti išvadą, kad auglių padaugėjimas pirmojo transplacentinio kancerogeninio poveikio tyrimo metu rodo hipotetinę riziką, todėl reikėtų ją lyginti su įrodyta vaisto terapine nauda. Girdant abakavirą pelėms ir žiurkėms kancerogeninio poveikio tyrimų metu, piktybinių ir nepiktybinių navikų atsiradavo dažniau. Piktybinių navikų atsirado pelių ir žiurkių patinų apyvarpės liaukose bei abiejų rūšių patelių klitorio liaukose, žiurkių patinų skydliaukėje ir patelių kepenyse, šlapimo pūslėje, limfmazgiuose ir poodyje.

Dauguma šių navikų atsirado pelėms, kurios vartojo didžiausią abakaviro paros dozę (330 mg/kg kūno svorio) ir žiurkėms, kurios vartojo 600 mg/kg kūno svorio dozę. Tik apyvarpio liaukų navikai atsirado pelėms nuo 110 mg/kg kūno svorio dozės. Sisteminė vaisto ekspozicija, kuri nesukėlė kancerogeninio poveikio, buvo 3-7 kartus didesnė už tą, kuri būna žmonių organizme gydymo metu.

Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma, bet duomenys rodo, kad klinikinė nauda žmogui viršija kancerogeninį pavojų.

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Toksikologinių abakaviro tyrimų metu nustatyta, kad padidėja žiurkių ir beždžionių kepenų svoris. Klinikinė to reikšmė nežinoma. Klinikinių tyrimų metu abakaviro hepatotoksinio poveikio nenustatyta. Be to, žmonėms nepastebėta abakaviro metabolizmo autoindukcijos ar kitų vaistų, metabolizuojamų kepenyse, indukcijos.

Pelių ir žiurkių, vartojusių abakaviro dvejus metus, širdyse pastebėta nedidelė miokardo degeneracija. Jų organizme vaisto ekspozicija buvo 7-24 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Klinikinė to reikšmė nežinoma.

Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai

Tyrimų su gyvūnais metu lamivudinas teratogeninio poveikio nesukėlė, bet sukėlė dažnesnį ankstyvą triušių embrionų žuvimą, nors vaisto sisteminė ekspozicija gyvūnų organizme buvo palyginti maža ir panaši į ekspoziciją žmogaus organizme. Net labai didelė ekspozicija tokio poveikio žiurkėms nesukėlė.

Panašiai abi gyvūnų rūšis veikia zidovudinas, bet tik labai didelė jo sisteminė ekspozicija. Toksinės zidovudino dozės vaikingoms žiurkėms organogenezės metu dažniau sukėlė apsigimimus, bet mažesnės dozės vaisiaus anomalijų nesukėlė.

Pasirodė, kad abakaviras toksiškas besiformuojančiam žiurkių, bet ne triušių embrionui ir vaisiui. Toksinis poveikis pasireiškė vaisiaus svorio mažėjimu, vaisiaus edema, padažnėjusiais kaulų sistemos pokyčiais (apsigimimais), ankstyvu vaisiaus žuvimu gimdoje ir dažnesniu negyvų jauniklių atsivedimu. Dėl abakaviro toksinio poveikio embrionui ir vaisiui išvadų apie galimą jo teratogeninį poveikį padaryti negalima.

Žiurkių vaisingumo tyrimai parodė, kad abakaviras neturi įtakos nei patelių, nei patinų vaisingumui. Taip pat nei lamivudinas, nei zidovudinas neturi įtakos vaisingumui. Zidovudinas neveikė vyrų spermatozoidų skaičiaus, morfologijos ir judrumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Opadry žaliasis 03B11434, kuriame yra hipromeliozės, titano dioksido, polietilenglikolio, indigokarmino, geltonojo geležies oksido.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Trizivir tabletės tiekiamos dėžutėmis, kuriose yra 60 tablečių, sudėtų į baltas nepermatomas PCTFE/PVC-Al arba vaikų sunkiai atidaromas PVC/PCTFE/PVC-Al/Popieriaus lizdines plokšteles, arba vaikų sunkiai atidaromais didelio tankio polietileno buteliukais, kuriuose yra 60 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

EU/1/00/156/002 – PCTFE/PVC-Al lizdinė plokštelė (60 tablečių)

EU/1/00/156/003 – buteliukas (60 tablečių)

EU/1/00/156/004 – vaikams sunkiai atidaroma PVC/PCTFE/PVC-Al/Popieriaus lizdinė plokštelė (60 tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2000 m. gruodžio 28 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2010 m. lapkričio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Lenkija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ LAKŠTŲ DĖŽUTĖ. 60 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
abakaviras/lamivudinas/zidovudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
300 mg abakaviro (sulfato pavidalu)
150 mg lamivudino
300 mg zidovudino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsiimkite pakuotėje esančią įspėjamąją kortelę. Joje yra svarbios informacijos apie vaisto saugumą

ĮSPĖJIMAS. Atsiradus bet kokiems simptomams, rodantiems padidėjusio jautrumo reakciją, būtina NEDELSIANT kreiptis į gydytoją.

„Trūktelėti čia“ (įspėjamoji kortelė pritvirtinta).

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trizivir

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOSKNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, KURIOJE YRA 60 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg tabletės
abakaviras/lamivudinas/zidovudinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ViiV Healthcare BV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA BUTELIUKAS. 60 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
abakaviras/lamivudinas/zidovudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
300 mg abakaviro (sulfato pavidalu)
150 mg lamivudino
300 mg zidovudino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsiimkite pakuotėje esančią įspėjamąją kortelę. Joje yra svarbios informacijos apie vaisto saugumą

ĮSPĖJIMAS. Atsiradus bet kokiems simptomams, rodantiems padidėjusio jautrumo reakciją, būtina NEDELSIANT kreiptis į gydytoją.

„Trūktelėti čia“ (įspėjamoji kortelė pritvirtinta).

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/156/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

trizivir

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ. 60 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
abakaviras/lamivudinas/zidovudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra:
300 mg abakaviro (sulfato pavidalu)
150 mg lamivudino
300 mg zidovudino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/156/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

TRIZIVIR TABLETĖS ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ (lizdinių plokštelių ir butelio pakuotė)

VIENA PUSĖ

SVARBU – ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ
TRIZIVIR (abakaviro sulfatas/lamivudinas/zidovudinas)
Tabletės
Nešiokitės šią kortelę visą laiką

Kadangi Trizivir sudėtyje yra abakaviro, kai kuriems pacientams gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri **gali būti pavojinga gyvybei**, jei gydymas Trizivir bus tęsiamas. **BŪTINA NEDELSIANT KREIPTIS Į GYDYTOJĄ, kad nustatytų, ar nutraukti gydymą Trizivir, jei:**

- 1) **išbėrė odą ARBA**
- 2) **atsirado vienas ar daugiau simptomų bent iš DVIEJŲ žemiau išvardytų simptomų grupių:**
 - karščiavimas,
 - dusulys, gerklės skausmas ar kosulys,
 - pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas,
 - didelis nuovargis, bendrojo pobūdžio skausmai, bendras negalavimas.

Jei dėl šios reakcijos gydymas Trizivir nutrauktas, **NIEKADA NEVARTOKITE** šio ar kito vaisto, kurio sudėtyje yra abakaviro (pvz., **Kivexa, Ziagen ar Triumeq**), nes **per kelias valandas** gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo spaudimo kritimas ar ištikti mirtis.

(žr. į kitą kortelės pusę)

KITA PUSĖ

Kreipkitės į gydytoją nedelsdami, jei manote, kad Jums pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija. Surašykite duomenis apie savo gydytoją žemiau:

Gydytojas.....

Tel.:.....

Jei susisiekti su gydytoju negalite, kreipkitės į gydymo įstaigą (pvz., artimiausios ligoninės priėmimo skyrių).

Dėl bendros informacijos apie Trizivir kreipkitės į (čia įrašomas vietinės kompanijos pavadinimas ir telefono numeris)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės abakaviras/lamivudinas/zidovudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- **Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.**

SVARBU. Padidėjusio jautrumo reakcijos

Trizivir sudėtyje yra abakaviro (kuris taip pat yra ir vaistinių preparatų **Kivexa**, **Triumeq** bei **Ziagen** veiklioji medžiaga). Vartojant abakavirą, kai kuriems žmonėms gali pasireikšti **padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija), kuri gali kelti pavojų gyvybei, jeigu vaistai, kurių sudėtyje yra abakaviro, bus vartojami ir toliau.

! Turite atidžiai perskaityti visą informaciją skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ 4 skyriuje.

Trizivir pakuotėje yra **įspėjamoji kortelė**, kuri primins Jums ir medicinos personalui apie padidėjusio jautrumo abakavirui galimybę. **Šią kortelę reikia išsiimti ir visada turėti su savimi.**

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trizivir ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trizivir
3. Kaip vartoti Trizivir
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trizivir
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trizivir ir kam jis vartojamas

Trizivir gydoma suaugusiųjų ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcija.

Trizivir sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos, kuriomis gydoma ŽIV infekcija: abakaviro, lamivudino ir zidovudino. Visos šios medžiagos priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *nukleozidų analogams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Trizivir padeda kontroliuoti Jūsų būklę. Trizivir neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažą. Tai padeda organizmui padidinti CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra leukocitų rūšis, kurios svarbios organizmui kovojant su infekcija.

Ne visi žmonės vienodai reaguoja į gydymą Trizivir. Gydytojas stebės gydymo veiksmingumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Trizivir

Trizivir vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) abakavirui** (ar bet kuriems kitiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra abakaviro, tokiems, kaip **Kivexa**, **Triumeq** ar **Ziagen**),

lamivudinui ar zidovudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*);

Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas 4 skyriuje.

- **jeigu yra sunkių inkstų sutrikimų;**
- **jeigu kraujyje yra labai mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*mažakraujystė, anemija*) arba labai mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija*).**

Jeigu manote, kad tai liečia Jus, **kreipkitės į gydytoją.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant Trizivir, kai kuriems žmonėms gali padidėti sunkaus šalutinio poveikio rizika. Turite būti susipažinę su šia papildoma rizika,

- jeigu sergate vidutine ar sunkia kepenų liga;
- **jeigu kada nors sirgote kepenų liga**, įskaitant B ar C hepatitą (jeigu esate užsikrėtę B hepatito infekcija, Trizivir vartojimo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima, nes hepatitas gali atsinaujinti);
- **jeigu turite didelį antsvorį** (ypač, jeigu esate moteris).

Jeigu yra šių aplinkybių, pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Trizivir. Vartojant šį vaistą, gali prireikti papildomų tyrimų, įskaitant kraujo tyrimus. **Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.**

Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija) gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno. **Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas šio lapelio 4 skyriuje.**

Širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika

Paneigti, kad abakaviras gali didinti širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, negalima.

Pasakykite gydytojui, jeigu yra sutrikusi širdies ir kraujagyslių veikla, rūkote arba sergate ligomis, kurios didina širdies ir kraujagyslių ligų riziką, pavyzdžiui, yra padidėjęs kraujospūdis arba sergate diabetu. Trizivir vartojimo nutraukti negalima tol, kol tai padaryti nurodys gydytojas.

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų

Vartojant Trizivir, kai kuriems žmonėms atsiranda kitų būklių, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, vartojant Trizivir.

Perskaitykite informaciją „Kitas galimas Trizivir šalutinis poveikis“ šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Kiti vaistai ir Trizivir

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote **kitų vaistų**, įskaitant vaistažolių preparatus arba vaistus, įsigytus be recepto, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Jeigu vartojant Trizivir pradėdate vartoti naujų vaistų, nepamirškite apie tai pasakyti gydytojui arba vaistininkui.

Trizivir negalima vartoti kartu su šiais vaistais:

- stavudinu ar emtricitabinu (**ŽIV infekcijai** gydyti);
- kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (**ŽIV infekcijai** arba **hepatito B infekcijai** gydyti);
- ribavirinu arba gancikloviro injekcijomis (**virusų sukeltoms infekcijoms** gydyti);
- didelėmis **kotrimoksazolo dozėmis** (antibiotikas);
- kladribinu, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti.

Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, **pasakykite gydytojui.**

Kai kurie vaistai gali didinti šalutinio poveikio riziką arba sunkinti šalutinį poveikį.

Tokie vaistai yra:

- natrio valproatas (gydoma **epilepsija**);
- interferonas (gydomos **virusų sukeltos infekcijos**);
- pirimetaminas (gydoma **maliarija** ir kitos parazitų sukeltos infekcijos);
- dapsonas (vartojamas **plaučių uždegimo profilaktikai** ir gydomos odos infekcijos);
- flukonazolas ar flucitozinas (gydomos **grybelių sukeltos infekcijos**, pavyzdžiui, **kandidozė**);
- pentamidinas ar atovakvonas (gydomos parazitų sukeltos infekcijos, pavyzdžiui, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, kuri dažnai vadinama PCP);
- amfotericinas ar kotrimoksazolas (gydomos **grybelių ir bakterijų sukeltos infekcijos**);
- probenecidas (gydomos **podagra** ir panašios būklės bei vartojamas kartu su kai kuriais antibiotikais, kad padidėtų jų veiksmingumas);
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas**);
- vinkristinas, vinblastinas ar doksorubicinas (gydomas **vėžys**).

Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, **pasakykite gydytojui.**

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su Trizivir

Tokie vaistai nurodyti toliau:

- **Klaritromicinas** (antibiotikas)
Jeigu vartojate klaritromiciną, išgerkite dozę likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki arba praėjus 2 valandoms po Trizivir vartojimo.
- **Fenitoinas** (gydoma **epilepsija**)
Jeigu vartojate fenitoiną, **apie tai pasakykite gydytojui.** Vartojant Trizivir, gydytojui gali tekti stebėti Jūsų būklę.
- Vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra **sorbitolio ar kitokių cukraus alkoholių** (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu vartojama reguliariai.
Jeigu vartojate kurią nors iš nurodytų medžiagų, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**
- **Riociguatas**, kuriuo gydomas **padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse** (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies pernešamas į plaučius.
Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą riociguato dozę, nes abakaviras gali didinti riociguato koncentracijas kraujyje.

Metadonas ir Trizivir

Abakaviras greitina metadono šalinimą iš organizmo. Jeigu vartojate metadoną, būsite stebimi, ar nepasireiškia nutraukimo simptomų. Gali prireikti keisti metadono dozę.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju apie gydymo Trizivir nėštumo metu riziką ir naudą Jums ir Jūsų vaisiui.

Trizivir ir panašūs vaistai gali nepalankiai veikti vaisių.

Jei Trizivir vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokių diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Žindymo laikotarpis

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Be to, nedidelis Trizivir sudėtyje esančių medžiagų kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trizivir gali sukelti galvos svaigimą ir kitokių šalutinių poveikių, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

Jeigu blogai jaučiatės, **vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima.**

Trizivir sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Trizivir

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Palaikykite ryšius su savo gydytoju ir nenutraukite Trizivir vartojimo be gydytojo nurodymo.

Kiek tablečių gerti

Įprasta Trizivir dozė suaugusiems yra viena tabletė du kartus per parą.

Tabletes gerkite reguliariai, maždaug kas 12 valandų.

Nurykite visą (nesmulkintą) tabletę užsigerdami vandeniu. Trizivir galima gerti valgant arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Trizivir dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Trizivir, pasakykite gydytojui ar vaistininkui, arba kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Jeigu pamiršote išgerti Trizivir

Jeigu pamiršote išgerti dozę, padarykite tai iš karto prisiminę. Toliau gydymą tęskite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Svarbu vartoti Trizivir reguliariai, nes vartojant nereguliariai jis gali nebeveikti ŽIV infekcijos ir yra didesnė padidėjusio jautrumo reakcijų atsiradimo tikimybė.

Nustojus vartoti Trizivir

Jeigu dėl bet kurių priežasčių nustojote vartoti Trizivir, ypač jeigu nutraukėte vartojimą dėl to, kad galvojate, jog pasireiškė šalutinis poveikis arba susirgote kita liga:

prieš atnaujindami vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas ištirs, ar simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojas galvoja, kad simptomai galėjo būti susiję, **Jums nurodys niekada daugiau ateityje nevartoti Trizivir arba kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz., Kivexa, Triumeq ar Ziagen).** Svarbu vykdyti šį nurodymą.

Gydytojas nurodys, kada vėl galima atnaujinti Trizivir vartojimą. Jūsų gali paprašyti pirmąsias dozes išgerti aplinkoje, kurioje prireikus galėtų būti greitai suteikta medicininė pagalba.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Gydymas Trizivir dažnai sukelia riebalinio audinio nykimą kojose, rankose ir veide (*lipoatrofija*). Pastebėta, kad pasireiškus tokiam nykimui riebalinis audinys pilnai neatsistato nutraukus gydymą zidovudinu. Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda lipoatrofijos požymių. Jeigu pastebėtumėte, kad nyksta kojų, rankų ar veido riebalinis sluoksnis, apie tai pasakykite savo gydytojui. Jeigu atsiranda tokių požymių, gydymą Trizivir reikia nutraukti ir reikia keisti Jūsų gydymo nuo ŽIV planą.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydant ŽIV, ne visada galima pasakyti, ar šalutinį poveikį sukėlė Trizivir, kiti kartu vartoti vaistai ar pati ŽIV infekcija. **Todėl labai svarbu pasakyti gydytojui apie bet kuriuos sveikatos pokyčius.**

Padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri aprašyta šio pakuotės lapelio įrėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“, gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno.

Labai svarbu perskaityti ir suprasti informaciją apie šias sunkias reakcijas.

Be toliau išvardyto Trizivir šalutinio poveikio gydymo metu gali atsirasti ir kitokių būklių.

Labai svarbu perskaityti informaciją kitoje šio pakuotės lapelio pusėje skyrelyje „Kitas galimas Trizivir šalutinis poveikis“.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Trizivir sudėtyje yra **abakaviro** (kuris yra ir **Kivexa**, **Triumeq** bei **Ziagen** veiklioji medžiaga). Abakaviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija. Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo dažniau stebėtos žmonėms, vartojantiems vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro.

Kam pasireiškia šios reakcijos?

Bet kuriam Trizivir vartojančiam asmeniui gali pasireikšti padidėjusio jautrumo abakavirui reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei, jeigu ir toliau vartosite Trizivir.

Galite būti jautresni tokioms reakcijoms, jeigu turite geną, kuris vadinamas **HLA-B*5701** (bet reakcija gali pasireikšti ir tuo atveju, jeigu šio geno neturite). Prieš skiriant vartoti Trizivir, Jūs turite būti patikrintas, ar turite šį geną. **Jeigu žinote, kad turite šį geną, prieš pradėdami vartoti Trizivir, apie tai pasakykite gydytojui.**

Maždaug 3-4 iš 100 pacientų, kurie neturėjo geno, vadinamo HLA-B*5701, klinikinių tyrimų metu vartojant abakavirą pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Kokie yra simptomai?

Dažniausi simptomai yra:

- **karščiavimas** (kūno temperatūros padidėjimas) ir **odos bėrimas**.

Kiti dažni simptomai yra:

- pykinimas (šleikštulio pojūtis), vėmimas (šleikštulys), viduriavimas, pilvo (skrandžio) skausmas, didelis nuovargis.

Kiti simptomai yra:

Sąnarių ar raumenų skausmas, kaklo patinimas, dusulys, gerklės skausmas, kosulys, kartais pasireiškiantis galvos skausmas, akies uždegimas (konjunktyvitas), burnos opos, sumažėjęs kraujospūdis, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ar nutirpimas.

Kada pasireiškia šios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo Trizivir laikotarpiu, bet jų tikimybė didesnė per pirmąsias 6 gydymo savaites.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

1 jeigu pasireiškė odos bėrimas ARBA

2 jeigu pasireiškė bent du šios grupės simptomai:

- karščiavimas;
- dusulys, gerklės skausmas ar kosulys;
- pykinimas ar vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas;
- didelis nuovargis ar skausmingumas arba bendrasis negalavimas.

Gydytojas gali nurodyti nutraukti Trizivir vartojimą.

Jeigu nutraukėte Trizivir vartojimą

Jeigu nutraukėte Trizivir vartojimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, **ATNAUJINTI Trizivir ar bet kurių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (Kivexa, Triumeq ar Ziagen), vartojimą DRAUDŽIAMA**. Jeigu vartojimą atnaujinsite, gali pavojingai sumažėti kraujospūdis ir dėl to ištikti mirtis.

Jeigu dėl bet kurios priežasties nutraukėte Trizivir vartojimą, ypač dėl to, kad galvojote, jog pasireiškė šalutinis poveikis ar sergate kita liga:

prieš atnaujinant vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojas galvoja, kad galėjo būti ši reakcija, **Jums lieps niekada daugiau nevartoti Trizivir ar bet kurių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra**

abakaviro (Kivexa, Triumeq ar Ziagen). Svarbu vykdyti šį nurodymą.

Kartais padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė žmonėms, vėl pradėjusiems vartoti preparatą, kurio sudėtyje yra abakaviro, kuriems prieš nutraukiant vaisto vartojimą, buvo pasireiškę tik vienas iš simptomų, išvardytų įspėjamojoje kortelėje.

Pacientams, kuriems anksčiau vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, nebuvo jokių padidėjusio jautrumo simptomų, labai retais atvejais vėl pradėjus vartoti tokius vaistus, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Jeigu gydytojas rekomenduos atnaujinti Trizivir vartojimą, Jūsų gali paprašyti pirmąsias dozes išgerti aplinkoje, kurioje prireikus galėtų būti greitai suteikta medicininė pagalba.

Jeigu yra padidėjęs jautrumas Trizivir, gražinkite visas nesuvartotas Trizivir tabletes, kad jos būtų saugiai sunaikintos. Klauskite gydytojo arba vaistininko patarimo.

Trizivir pakuotėje yra **įspėjamoji kortelė**, kurioje Jums ir medicinos personalui primenama apie padidėjusio jautrumo reakcijas. **Atskirkite šią kortelę ir visą laiką turėkite ją su savimi.**

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:

- galvos skausmas;
- šleikštulio pojūtis (*pykinimas*).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:

- padidėjusio jautrumo reakcija;
- šleikštulys (*vėmimas*);
- viduriavimas;
- pilvo skausmai;
- apetito nebuvimas;
- apsvaigimas;
- nuovargis, energijos stoka;
- karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas);
- bendrasis negalavimas;
- negalėjimas užmigti (*nemiga*);
- raumenų skausmas ir diskomfortas;
- sąnarių skausmas;
- kosulys;
- nosies sudirginimas ar sloga;
- odos bėrimas;
- plaukų slinkimas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra šis:

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*mažakraujystė, anemija*) ar baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*neutropenija ar leukopenija*);
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;
- *bilirubino* (kepenyse gaminama medžiaga) padaugėjimas kraujyje, dėl kurio gali pagelsti oda.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**:

- dusulys;
- dujų susikaupimas virškinimo trakte;

- niežulys;
- raumenų silpnumas.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra šis:

- kraujo krešėjime dalyvaujančių ląstelių kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*) ar visų rūšių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*pancitopenija*).

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų**:

- kepenų funkcijos sutrikimas, pavyzdžiui, gelta, kepenų padidėjimas ar suriebėjimas, uždegimas (*hepatitas*);
- pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje; žr. toliau esantį poskyrį „*Kitas galimas Trizivir šalutinis poveikis*“);
- kasos uždegimas (*pankreatitas*);
- krūtinės skausmas, širdies raumens liga (*kardiomiopatija*);
- priepuoliai (traukuliai);
- depresija ar nerimas, negalėjimas susikaupti, mieguistumas;
- nevirškinimas, skonio sutrikimas;
- nagų, odos ar burnos gleivinės spalvos pokyčiai;
- į gripą panaši savijauta - šaltkrėtis ir prakaitavimas;
- odos dilgsėjimas (dilgčiojimas ir dygsėjimas);
- galūnių silpnumas;
- raumens audinio irimas;
- sustingimas;
- šlapinimosi padažnėjimas;
- krūtų padidėjimas vyrams.

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra šis:

- fermento, vadinamo amilaze, aktyvumo padidėjimas;
- naujų raudonųjų kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas (*gryna eritropoezės ląstelių aplazija*).

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų**:

- odos išbėrimas, pasireiškiantis pūslių formavimusi, panašus į mažus taikinius (centre esanti tamsi dėmė, apsupta blyškesnės srities ir tamsaus žiedo iš krašto) (*daugiaformė eritema*);
- plačiai išplitęs išbėrimas ir odos lupimasis, ypač aplink burną, nosį, akis ir lytinius organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma, kuriai esant, nusilupa daugiau kaip 30 % kūno paviršiaus odos (*toksinė epidermolizė*).

Jeigu pastebėjote tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys, yra šis:

- naujų raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas (*aplazinė anemija*).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui ar vaistininkui.**

Kitas galimas Trizivir šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu Trizivir gali sukelti kitų būklių.

Infekcijų ir uždegimo simptomai

Seniai buvusios infekcijos gali paūmėti

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra silpna ir jiems yra padidėjusi sunkių infekcijų pasireiškimo tikimybė (sąlyginai patogenezinių mikroorganizmų sukeltos infekcijos). Tokiems žmonėms pradėjus gydytis, gali paūmėti sena, slapta infekcija ir atsirasti uždegimo požymių ir simptomų. Tokie simptomai greičiausiai pasireiškia dėl to, kad suaktyvėjus imuninei sistemai organizmas pradeda kovoti su šiomis infekcijomis. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra **karščiavimas** kartu su vienu iš išvardytų:

- galvos skausmas;
- pilvo diegliai;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais sustiprėjusi imuninė sistema gali kovoti ir su sveikais organizmo audiniais (pasireiškia *autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomų gali atsirasti praėjus daugeliui mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- palpitacijos (juntamas dažnas ar neritmiškas širdies plakimas) ar drebulys;
- padidėjęs aktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas);
- silpnumas, iš pradžių pasireiškiantis rankose ir kojose, vėliau išplintantis kūnu aukščiau į liemens sritį.

Jeigu vartojant Trizivir atsirado bet kurių infekcijos simptomų:

nedelsdami pasakykite gydytojui. Be gydytojo nurodymo kitų vaistų nuo infekcijos vartoti negalima.

Pieno rūgšties acidozė yra retas, bet sunkus šalutinis poveikis

Vartojant Trizivir, kai kuriems žmonėms gali pasireikšti būklė, kuri vadinama pieno rūgšties acidoze, ir kartu padidėti kepenys.

Pieno rūgšties acidozė sukelia pieno rūgšties kaupimasis organizme. Tai retas sutrikimas. Jeigu pasireiškia toks sutrikimas, dažniausiai jis atsiranda per keletą gydymo mėnesių. Ši būklė gali būti pavojinga gyvybei bei lemti vidaus organų nepakankamumą.

Pieno rūgšties acidozės tikimybė didesnė kepenų liga sergantiems arba nutukusiems žmonėms (kurie turi daug antsvorio), ypač moterims.

Pieno rūgšties acidozės požymiai yra šie:

- blogavimas (pykinimas), šleikštulys (vėmimas);
- pilvo skausmas;
- bendra bloga savijauta;
- apetito praradimas, kūno svorio mažėjimas;
- gilus, dažnas, pasunkėjęs kvėpavimas;
- galūnių sustingimas ar silpnumas.

Gydymo metu gydytojas stebės, ar neatsiranda pieno rūgšties acidozės požymių. Jeigu pasireiškė anksčiau išvardytų ar kitų nerimą keliančių simptomų:

kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją.

Gali atsirasti kaulų sutrikimų

Kai kuriems žmonėms, kurie gydomi vaistų deriniais nuo ŽIV, pasireiškė būklė, vadinama osteonekroze. Esant šiai būklei, dėl sumažėjusio kaulo aprūpinimo krauju žūsta kaulų audinio dalis. Tokios būklės tikimybė didesnė žmonėms:

- kurie ilgą laiką gydomi vaistų deriniais;
- kurie kartu vartoja vaistų nuo uždegimo, kurie vadinami kortikosteroidais;
- kurie vartoja alkoholį;
- kurių imuninė sistema labai susilpnėjusi;

- kurie turi antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra šie:

- sąnarių sustingimas;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- apsunkinti judesiai.

Jeigu pastebėjote šių simptomų:

pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimų duomenys

Gydant Trizivir gali pasireikšti:

- pieno rūgšties koncentracijos padidėjimas kraujyje ir dėl to retai pasireikšti pieno rūgšties acidozė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai, naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Trizivir

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Trizivir laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Trizivir sudėtis

Veikliųjų medžiagų kiekvienoje Trizivir plėvele dengtoje tabletėje yra tiek: 300 mg abakaviro (sulfato pavidalu), 150 mg lamivudino ir 300 mg zidovudino.

Pagalbinės medžiagos tabletės branduolyje yra mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, magnio stearatas. Tabletės plėvelėje yra hipromeliozės, titano dioksido, polietilenoglikolio, indigokarmino, geltonojo geležies oksido.

Trizivir išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trizivir plėvele dengtos tabletės vienoje pusėje išraižyta „GX LL1“. Tabletės yra melsvai žalsvos, kapsulės pavidalo ir tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 60 tablečių arba buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu po 60 tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) abakaviro / lamivudino / zidovudino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis apie širdies ir kraujagyslių reiškinius, įskaitant tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad turi būti atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, įspėjimai ir atsargumo priemonės, kad tinkamai atspindėtų šiuo metu turimą informaciją apie širdies ir kraujagyslių reiškinius, ir, atsižvelgiant į dabartines gydymo gaires, į vaistinio preparato informacinius dokumentus taip pat turi būti įtraukta rekomendacija, kad pacientams, turintiems didelę širdies ir kraujagyslių ligų riziką, nerekomenduojama vartoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro / lamivudino / zidovudino, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai iš dalies pakeisti.

Išnagrinėjęs *PRAC* rekomendaciją, *CHMP* pritaria bendrosioms *PRAC* išvadoms ir rekomendacijos motyvams.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl abakaviro / lamivudino / zidovudino, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra abakaviro, lamivudino ir zidovudino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.