

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg abakavīra (sulfāta veidā) (*abacavirum*), 150 mg lamivudīna (*lamivudinum*) un 300 mg zidovudīna (*zidovudinum*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra 300 mg/150 mg/300 mg tablete satur 2,7 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Zilgani zaļas kapsulas formas tabletes ar uzrakstu "GX LL1" uz vienas puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trizivir ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas kombinētai terapijai pieaugušajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Šī fiksētā kombinācija aizvieto trīs komponentus (abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu), ko lieto atsevišķi līdzīgās devās. Tiek ieteikts uzsākt terapiju, lietojot abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu atsevišķi pirmās 6-8 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šīs fiksētās kombinācijas izvēlei jābalstās ne tikai uz terapijas shēmas paredzamās ievērošanas kritērijiem, bet galvenokārt uz sagaidāmo efektivitāti un risku, kas saistīti ar trim nukleozīdu analogiem.

Ieguvums no Trizivir terapijas galvenokārt ir pierādīts, balstoties uz pētījumu rezultātiem par pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši terapiju vai pacientiem ar maz progresējušu slimību, kas saņēmuši mērenu antiretrovīrālo terapiju. Pacientiem ar augstu vīrusa slodzi (>100 000 kopijas/ml) terapijas izvēle īpaši jāapsver (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kopumā ar šo trīs nukleozīdu terapijas shēmu iegūtā viroloģiskā supresija var būt vājāka nekā ar citām multiterapijām, īpaši tām, kurās iekļauti proteāzes inhibitori ar farmakokinētikas pastiprinātājiem vai nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, tāpēc Trizivir lietošana var tikt apsvērta vienīgi īpašos apstākļos (piem., tuberkulozes koinfekcijas gadījumā).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavīru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abakavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Terapija jāordinē HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Ieteicamā Trizivir deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma) ir viena tablete divas reizes dienā.

Trizivir var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Gadījumiem, kad ir nepieciešams pārtraukt terapiju ar vienu no Trizivir aktīvajām vielām vai samazināt devu, ir pieejami atsevišķi abakavīra, lamivudīna un zidovudīna preparāti.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju abakavīra devu nav nepieciešams pielāgot, bet lamivudīna un zidovudīna koncentrācijas pacientiem ar traucētu nieru funkciju ir palielinātas samazinātā klīrensa dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādējādi, tā kā var būt nepieciešama šo komponentu devu pielāgošana, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) tiek ieteikts lietot atsevišķus abakavīra, lamivudīna un zidovudīna preparātus. Ārsti papildu informāciju var iegūt šo medikamentu zāļu aprakstos. Trizivir nedrīkst lietot pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā (skatīt 4.3 un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Abakavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Nav klīnisku datu par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ Trizivir lietošana nav ieteicama, ja vien tas nav atzīts par nepieciešamu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6) ir nepieciešama rūpīga novērošana, iekļaujot abakavīra plazmas koncentrācijas monitorēšanu, ja iespējams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pašlaik nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem pēc 65 gadu vecuma. Ieteicama īpaša uzmanība, ārstējot šīs vecuma grupas pacientus, jo ar vecumu ir saistītas tādas izmaiņas kā nieru funkciju samazināšanās un izmaiņas hematoloģiskajos rādītājos.

Pediatriskā populācija

Trizivir drošums un efektivitāte, lietojot pusaudžiem un bērniem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devu pielāgošana pacientiem ar hematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām

Ja hemoglobīna līmenis samazinās zem 9 g/dl vai 5,59 mmol/l vai neitrofilo leukocītu skaits samazinās zem $1,0 \times 10^9$ /l (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu), var būt nepieciešams mainīt zidovudīna devu. Tā kā, lietojot Trizivir, devu pielāgošana nav iespējama, jālieto atsevišķi abakavīra, lamivudīna un zidovudīna preparāti. Ārsti papildu informāciju var iegūt šo medikamentu zāļu aprakstos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

Pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā.

Aktīvās vielas zidovudīna dēļ Trizivir ir kontrindicēts pacientiem ar patoloģiski zemu neitrofilo leukocītu skaitu ($<0,75 \times 10^9$ /l) vai patoloģiski zemiem hemoglobīna rādītājiem ($<7,5$ g/dl vai 4,65 mmol/l) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šajā sadaļā iekļauti īpaši brīdinājumi, kas attiecas uz abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu. Nav papildus brīdinājumu, kas attiektos uz to kombināciju Trizivir.

Hipersensitivitātes reakcijas (skatīt arī 4.8. apakšpunktu)

Abakavīra lietošana ir saistīta ar hipersensitivitātes reakciju (HSR) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). HSR izpaužas ar drudzi un/vai izsitumiem kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumu. Abakavīra lietošanas gadījumā novērotas HSR, kas reizēm apdraudējušas dzīvību un retos gadījumos, ja nav veikta atbilstoša terapija, beigušās letāli.

Liels abakavīra HSR risks ir pacientiem, kam pierādīta HLA-B*5701 alēles klātbūtne. Pacientiem, kuri nav šīs alēles nēsātāji, par abakavīra HSR ziņots retāk.

Tāpēc jāievēro turpmāk norādītais:

- pirms terapijas sākšanas vienmēr jādokumentē HLA-B*5701 statuss;
- Trizivir lietošanu nekādā gadījumā nedrīkst uzsākt pacientiem ar pozitīvu HLA-B*5701 atradi, kā arī pacientiem ar negatīvu HLA-B*5701 atradi, kuriem iepriekš pēc abakavīru saturošu zāļu (piemēram, Kivexa, Ziagen, Triumeq) lietošanas bijušas aizdomas par abakavīra HSR;
- ja rodas aizdomas par HSR, **Trizivir lietošana nekavējoties jāpārtrauc**, arī pacientiem bez HLA-B*5701 alēles. Aizkavēta Trizivir lietošanas pārtraukšana, ja radusies paaugstināta jutība, var izraisīt dzīvībai bīstamu reakciju;
- ja iespējamās HSR dēļ pārtraukta ārstēšana ar Trizivir, **nekad nedrīkst atsākt Trizivir vai jebkādu citu abakavīru saturošu zāļu** (piemēram, Kivexa, Ziagen, Triumeq) **lietošanu**;
- abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc iespējamās abakavīra HSR var izraisīt simptomu drīzu atkārtanos dažu stundu laikā. Atkārtotā epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos;
- lai izvairītos no abakavīra lietošanas atsākšanas, pacientiem, kuriem bijusi HSR, jānorāda iznīcināt atlikušās Trizivir tabletes.

Abakavīra HSR klīniskais apraksts

Abakavīra HSR labi aprakstītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Simptomi parasti parādās pirmo sešu nedēļu laikā (laika mediāna līdz simptomu sākumam ir 11 dienas) pēc abakavīra lietošanas sākšanas, **taču šīs reakcijas terapijas laikā var rasties jebkurā brīdī.**

Gandrīz visas abakavīra HSR ietver drudzi un/vai izsitumus. Citas pazīmes un simptomi, kas novēroti abakavīra HSR gadījumā, arī elpceļu un kuņģa-zarnu trakta simptomi, sīkāk aprakstīti 4.8. apakšpunktā ("Atsevišķu blakusparādību apraksts"). Svarīgi, ka šo simptomu dēļ **iespējams HSR vietā kļūdaini diagnosticēt elpceļu slimību (pneimoniju, bronhītu, faringītu) vai gastroenterītu.**

Simptomi, kas saistīti ar HSR, pastiprinās, turpinot ārstēšanu, un var apdraudēt pacienta dzīvību. Šie simptomi parasti izzūd, pārtraucot abakavīra lietošanu.

Retos gadījumos pacientiem, kuri pārtraukuši abakavīra lietošanu ar HSR simptomiem nesaistītu iemeslu dēļ, dažu stundu laikā pēc abakavīra terapijas atsākšanas arī radušās dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu "Atsevišķu blakusparādību apraksts"). Abakavīra lietošanas atsākšana šādiem pacientiem jāveic apstākļos, kur nekavējoties pieejama medicīniska palīdzība.

Laktacidoze

Lietojot zidovudīnu, saņemti ziņojumi par laktacidozi, kas parasti ir saistīta ar hepatomegāliju un aknu steatozi. Pie agrīniem simptomiem (simptomātiskas hiperlaktātēmijas) pieder labdabīgi gremošanas simptomi (slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā), nespecifisks savārgums, ēstgribas, apetītes zudums, svara zudums, elpceļu simptomi (strauja un/ vai dziļa elpošana) vai neiroloģiski simptomi (tai skaitā motorisks vājums).

Laktacidozei ir raksturīga augsta mirstība un tā var būt saistīta ar pankreatītu, aknu mazspēju vai nieru mazspēju.

Laktacidoze parasti radās dažus vai vairākus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Ja rodas simptomātiska hiperlaktatēmija un metaboliskā acidoze/laktacidoze, progresējoša hepatomegālija vai strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, zidovudīna lietošana ir jāpārtrauc.

Ir jāievēro piesardzība, ordinējot zidovudīnu visiem pacientiem (īpaši sievietēm ar aptaukošanos), kuriem ir hepatomegālija, hepatīts vai citi zināmi aknu slimību un aknu steatozes riska faktori (arī noteiktu zāļu un alkohola lietotājiem). Īpašs risks var būt pacientiem, kuriem vienlaikus ir C hepatīta vīrusa infekcija un kuri saņem ārstēšanu ar alfa interferonu un ribavirīnu.

Pacienti ar paaugstinātu riska pakāpi ir rūpīgi jānovēro.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleozīdu un nukleotīdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē aktuālās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Lipoatrofija

Zidovudīna lietošana tikusi saistīta ar zemādas taukaudu daudzuma samazināšanos, kas, savukārt, ir saistīta ar toksisku ietekmi uz mitohondrijiem. Lipoatrofijas sastopamība un smaguma pakāpe ir atkarīga no kumulatīvās kopējās iedarbības. Šī taukaudu daudzuma samazināšanās visizteiktāk vērojama sejas, ekstremitāšu un sēžas apvidū, un, pārejot uz zidovudīnu nesaturošu terapiju, tā var nebūt atgriezeniska. Zidovudīna un zidovudīnu saturošu zāļu (Combivir un Trizivir) lietošanas laikā regulāri jāvērtē, vai pacientiem nav lipoatrofijas pazīmju. Ja rodas aizdomas par lipoatrofijas attīstību, terapija jāaizstāj ar alternatīvu ārstēšanas shēmu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrivīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Informāciju par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs skatīt oficiālās HIV ārstēšanas vadlīnijās. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības

Paredzams, ka pacientiem, kas lieto zidovudīnu, var rasties anēmija, neitropēnija un leukocitopēnija (parasti sekundāra sakarā ar neitropēniju). Tās biežāk radās, lietojot lielas zidovudīna devas (1200 – 1500 mg/dienā), un pacientiem ar vāju kaulu smadzeņu rezervi pirms terapijas, īpaši pie HIV slimības tālākās stadijās. Tādēļ nepieciešams rūpīgi novērot hematoloģiskos rādītājus (skatīt 4.3. apakšpunktu)

pacienti, kas lieto Trizivir. Šīs hematoloģiskās blakusparādības parasti neparādās ātrāk kā četras līdz sešas nedēļas pēc terapijas sākuma. Pacienti ar progresējošu simptomātisku HIV slimību parasti iesaka veikt asins analīzes vismaz reizi divās nedēļās pirmo trīs terapijas mēnešu laikā un vismaz reizi mēnesī pēc tam.

Pacienti ar HIV slimību agrīnā stadijā hematoloģiskās blaknes novēro reti. Atkarībā no vispārējā pacienta veselības stāvokļa, asins analīzes var veikt retāk, piemēram, reizi mēnesī vai trīs mēnešos. Var būt nepieciešama papildus zidovudīna devu pielāgošana, ja Trizivir terapijas laikā rodas smaga anēmija vai mielosupresija, vai arī pacientiem ar iepriekšēju kaulu smadzeņu patoloģiju, piemēram, hemoglobīns mazāks par 9 g/dl (5,59 mmol/l) vai neitrofilo leikocītu skaits mazāks par $1,0 \times 10^9/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā nav iespējama Trizivir devu pielāgošana, jālieto atsevišķi zidovudīna, abakavīra un lamivudīna preparāti. Ārstiem jāiepazīstas ar šo medikamentu atsevišķajiem zāļu aprakstiem.

Pankreatīts

Retos gadījumos pacientiem, kas lietojuši abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu, ir novērots pankreatīts. Tomēr nav skaidrs, vai tā iemesls bija terapija ar šiem medikamentiem vai HIV infekcija. Trizivir lietošana jāpārtrauc nekavējoties, ja rodas klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratoriskas izmaiņas, kas liek domāt par pankreatītu.

Aknu slimība

Ja lamivudīns tiek lietots vienlaicīgi HIV un B hepatīta vīrusa (HBV) infekcijas ārstēšanai, papildu informācija par lamivudīna lietošanu HBV ārstēšanā ir pieejama Zeffix Zāļu aprakstā.

Nav noteikts Trizivir drošums un efektivitāte pacientiem ar nopietniem aknu darbības traucējumiem. Trizivir nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli fatālu ar aknām saistītu nevēlamo blakusparādību risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, skatīt arī šo medikamentu zāļu aprakstus.

Pārtraucot Trizivir lietošanu pacientiem ar B hepatīta vīrusa koinfekciju, tiek rekomendēta periodiska aknu funkcionālo rādītāju un HBV replikācijas marķieru monitorēšana, jo lamivudīna atcelšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu (skatīt Zeffix Zāļu aprakstu).

Pacienti, kam jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts, kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju patoloģija, un šādi pacienti ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana uz laiku vai izbeigšana.

Pacienti, kam vienlaikus ir B vai C hepatīta vīrusinfekcija

Ribavirīna lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama, jo ir palielināts anēmijas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži

Tā kā nav pieejams pietiekams datu daudzums, Trizivir lietošana netiek rekomendēta bērniem un pusaudžiem. Šajā pacientu grupā ir īpaši grūti identificēt hipersensitivitātes reakcijas.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination*

antiretroviral therapy - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasināšanos. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Šādu infekciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Jebkuras iekaisuma pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka Trizivir vai jebkuras citas antiretrovīrusu zāles neizārstē HIV infekciju un ka joprojām var attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ pacientiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

Kardiovaskulāri notikumi

Lai gan abakavīra klīniskajos un novērošanas pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi, vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka ar abakavīru ārstētajiem pacientiem ir lielāks kardiovaskulāru notikumu (īpaši miokarda infarkta) risks. Tādēļ, kad tiek parakstīts Trizivir, ir jāveic nepieciešamās darbības, lai maksimāli mazinātu visus modificējamos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju).

Turklāt tad, kad tiek ārstēti pacienti ar lielu kardiovaskulāru risku, jāapsver nepieciešamība abakavīru ietverošas shēmas vietā izmantot citas ārstēšanas iespējas.

Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-49 ml/min, kuri lieto Trizivir, lamivudīna kopējā iedarbība (AUC) var būt 1,6-3,3 reizes lielāka nekā pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min. Nav datu par drošumu, kas būtu iegūti randomizētos, kontrolētos pētījumos, kuros Trizivir salīdzināts ar atsevišķām sastāvdaļām pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30-49 ml/min un kuri saņem lamivudīnu pielāgotās devās. Sākotnējos lamivudīna reģistrācijas pētījumos, kuros to lietoja kombinācijā ar zidovudīnu, lielāka lamivudīna kopējā iedarbība bija saistīta ar biežāku hematoloģisko toksicitāti (neitropēniju un anēmiju), lai gan zāļu lietošanu neitropēnijas vai anēmijas dēļ pārtrauca <1% pētāmo personu katra stāvokļa dēļ. Var rasties citas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības (piemēram, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un aknu darbības traucējumi).

Pacienti, kuru kreatinīna klīrenss pastāvīgi ir 30-49 ml/min un kuri lieto Trizivir, ir jānovēro, vai nerodas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības, īpaši hematoloģiskas toksicitātes izpausmes. Attīstoties vai pastiprinoties neitropēnijai vai anēmijai, ir indicēts koriģēt lamivudīna devu atbilstoši informācijai par lamivudīna parakstīšanu, ko nevar panākt ar Trizivir. Trizivir lietošana ir jāpārtrauc, un jāizlemo atsevišķas sastāvdaļas, lai izveidotu terapijas shēmu.

Zāļu mijiedarbība

Pagaidām nav pietiekamu datu par Trizivir efektivitāti un drošumu, lietojot to vienlaikus ar ne-

nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI) vai proteāzes inhibitoriem (PI) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trizivir nedrīkst lietot kopā ar citām lamivudīnu saturošām zālēm vai ar emtricitabīnu saturošām zālēm.

Jāizvairās no stavudīna lietošanas vienlaikus ar zidovudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Trizivir satur abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu, tādēļ jebkura veida mijiedarbība, kas konstatēta šīm vielām atsevišķi, attiecas arī uz Trizivir. Klīniskie pētījumi liecina, ka nepastāv klīniski nozīmīga mijiedarbība starp abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu.

Abakavīru metabolizē UDP-glikuroniltransferāzes (UGT) enzīmi un alkoholdehidrogenāze; abakavīra iedarbību varētu mainīt vienlaicīgi lietoti UGT enzīmus inducējoši vai inhibējoši līdzekļi vai savienojumi, kuri tiek eliminēti ar alkoholdehidrogenāzes starpniecību. Zidovudīnu pamatā metabolizē UGT enzīmi; zidovudīna iedarbību varētu mainīt UGT enzīmus inducējošu vai inhibējošu savienojumu vienlaicīga lietošana. Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Lamivudīna aktīvā renālā sekrēcija urīnā notiek ar organisko katjonu transportvielu starpniecību (OKT); lamivudīna iedarbība var pastiprināties, ja to lieto vienlaikus ar OKT inhibitoriem.

Abakavīrs, lamivudīns un zidovudīns netiek būtiski metabolizēti ar citohroma P₄₅₀ enzīmu (piemēram, CYP 3A4, CYP 2C9 vai CYP 2D6) starpniecību un neinducē šo enzīmu sistēmu. Lamivudīns un zidovudīns neinhibē citohroma P₄₅₀ enzīmus. Abakavīram ir raksturīgs ierobežots potenciāls inhibēt CYP3A4 mediēto metabolismu, un *in vitro* ir pierādīts, ka tas neinhibē CYP2C9 un CYP 2D6 enzīmus. Pētījumi *in vitro* liecina, ka abakavīram piemīt citohroma P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1) inhibīcijas potenciāls. Tādēļ mijiedarbības potenciāls ar antiretrovīrusu proteāzes inhibitoriem, nenuklozīdu grupas līdzekļiem un citām zālēm, kuras metabolizē nozīmīgākie P₄₅₀ enzīmi, ir niecīgs.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Tālāk sniegtais uzskaitījums nav uzskatāms par izsmēlošu, taču aptver pētītās zāļu grupas.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%) (Iespējamais mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
ANTIRETROVĪRUSU ZĀLES		
Didanozīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Didanozīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Didanozīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Stavudīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Kombinācija nav ieteicama.
Stavudīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Stavudīns/zidovudīns	Stavudīna un zidovudīna savstarpējais pret-HIV aktivitātes antagonisms <i>in vitro</i> varētu izraisīt abu zāļu efektivitātes samazinājumu.	
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Atovakvons/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav
Atovakvons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Atovakvons/zidovudīns (750 mg divreiz dienā kopā ar ēdienu/200 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīns: AUC ↑33% Atovakvons AUC ↔	zināma.
Klaritromicīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Trizivir un klaritromicīns lietojami atsevišķi, ievērojot vismaz 2 stundu intervālu
Klaritromicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Klaritromicīns/zidovudīns (500 mg divreiz dienā/100 mg ik pēc 4 stundām)	Zidovudīns: AUC ↓12%	
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Trizivir devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien pacientam nav nieru darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja nepieciešama lietošana vienlaikus ar kotrimoksazolu, pacienti klīniski jānovēro. Lielas trimetoprima/sulfametoksazola devas <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanai nav pētītas, un no to lietošanas jāizvairās.
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg vienreizēja deva)	Lamivudīns : AUC ↑40% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organisko katjonu transportvielas inhibīcija)	
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI

Flukonazols/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Flukonazols/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Flukonazols/zidovudīns (400 mg vienreiz dienā/200 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīns: AUC ↑74% (UGT inhibīcija)	

PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI

Rifampicīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama neliela abakavīra koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Rifampicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifampicīns/zidovudīns (600 mg divreiz dienā/200 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīna AUC ↓48% (UGT indukcija)	

PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI

Fenobarbitāls/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama neliela abakavīra koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Fenobarbitāls/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fenobarbitāls/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama neliela zidovudīna koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	

Fenitoīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama neliela abakavīra koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu. Jāveic fenitoīna koncentrācijas monitorings.
Fenitoīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Fenitoīns/zidovudīns	Fenitoīna AUC ↑↓	
Valproiskābe/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	
Valproiskābe/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Valproiskābe/zidovudīns (250 mg vai 500 mg trīsreiz dienā/100 mg trīsreiz dienā)	Zidovudīna AUC ↑80% (UGT inhibīcija)	
ANTIISTAMĪNA LĪDZEKĻI (HISTAMĪNA H2 RECEPTORU ANTAGONISTI)		
Ranitidīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Ranitidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Ranitidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organisko katjonu transportsistēmas starpniecību.	
Ranitidīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Cimetidīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Cimetidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Cimetidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organisko katjonu transportsistēmas starpniecību.	
Cimetidīns/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

CITOTOKSISKI LĪDZEKĻI		
Kladribīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>In vitro</i> lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
OPIOĪDI		
Metadons/abakavīrs (40 līdz 90 mg vienreiz dienā 14 dienas/600 mg vienreizēja deva, pēc tam 600 mg divreiz dienā 14 dienas)	Abakavīrs: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadons: CL/F ↑22%	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Metadons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Metadons/zidovudīns (30 līdz 90 mg vienreiz dienā/ 200 mg ik pēc 4 stundām)	Zidovudīna AUC ↑43% Metadona AUC ↔	Metadona devas pielāgošana vairumam pacientu maz ticama; dažkārt var būt nepieciešama atkārtota metadona devas titrēšana.
RETINOĪDI		
Retinoīdu grupas savienojumi (piem., izotretinoīns)/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama mijiedarbība, jo ir kopīgs eliminācijas ceļš, kurā piedalās alkoholdehidrogenāze.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Retinoīdu grupas savienojumi (piem., izotretinoīns)/lamivudīns Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Mijiedarbība nav pētīta.	
Retinoīdu grupas savienojumi (piem., izotretinoīns)/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
URIKOZŪRISKIE LĪDZEKĻI		
Probenecīds/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, klīniskā nozīme nav zināma. Jāveic zidovudīna toksicitātes pazīmju monitorings (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Probenecīds/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Probenecīds/zidovudīns (500 mg četrreiz dienā/ 2mg/kg trīsreiz dienā)	Zidovudīna AUC ↑106% (UGT inhibīcija)	

DAŽĀDI		
Etanols/abakavīrs (0,7 g/kg vienreizēja deva /600 mg vienreizēja deva)	Abakavīrs: AUC ↑41% Etanols: AUC ↔ (Alkoholdehidrogenāzes inhibīcija)	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Etanols/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Etanols/zidovudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sorbīta šķīdums (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Viena deva 300 mg lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Ja iespējams, jāizvairās no Trizivir ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus, vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Jāapsver biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.
Riociguats/abakavīrs	Riociguats ↑ In vitro abakavīrs inhibē CYP1A1. Pacienti ar HIV, kuri saņēma abakavīra/ dolutegravīra/ lamivudīna kombināciju (600 mg/50 mg/300 mg vienreiz dienā), vienlaicīga vienas riociguata devas (0,5 mg) lietošana izraisīja aptuveni trīs reizes lielāku riociguata AUC(0-∞) nekā veselām personām vēsturiski novērotais riociguata AUC(0-∞).	Var būt nepieciešama riociguata devas samazināšana. Papildu informāciju skatīt riociguata zāļu aprakstā.

Saīsinājumi: ↑ = palielinājums; ↓ = samazinājums; ↔ = bez būtiskām izmaiņām; AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes; Cmax = maksimālā novērotā koncentrācija; CL/F = šķietamais perorālais klīrenss

Ir ziņots par ribavirīna izraisītas anēmijas saasinājumu, ja zidovudīns ir daļa no shēmas HIV ārstēšanai, taču precīzs mehānisms pagaidām nav noskaidrots. Palielināta anēmijas riska dēļ nav ieteicama ribavirīna un zidovudīna vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver iespēja aizstāt zidovudīnu kombinētajā ART shēmā, ja tāda jau izveidota. Īpaši svarīgi tas varētu būt pacientiem ar zidovudīna ierosinātu anēmiju anamnēzē.

Vienlaicīga ārstēšana, īpaši akūta terapija, ar iespējami nefrotoksiskām vai mielosupresīvām zālēm (piemēram, sistēmiski lietotu pentamidīnu, dapsonu, pirimetamīnu, kotrimoksazolu, amfoterīnu, flucitozīnu, ganciklovīru, interferonu, vinkristīnu, vinblastīnu un doksorubicīnu) arī var palielināt zidovudīna nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja nepieciešama vienlaicīga terapija ar Trizivir un jebkurām no šīm zālēm, īpaši rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un hematoloģiskie parametri un, ja nepieciešams, jāsamazina viena vai vairāku līdzekļu deva.

Ierobežoti dati no klīniskajiem pētījumiem neliecina par būtiski palielinātu zidovudīna nevēlamo blakusparādību risku, lietojot to kopā ar kotrimoksazolu (skatīt iepriekš sniegto informāciju par

mijiedarbību, lietojot lamivudīnu un kotrimoksazolu), pentamidīnu aerosola formā, pirimetamīnu un aciklovīru profilaktiskās devās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieņemot lēmumu par pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecēm HIV infekcijas ārstēšanai, kā arī lai novērstu HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajam, vienmēr ir jāņem vērā dzīvnieku pētījumu dati un klīniskā pieredze ar sievietēm grūtniecības periodā. Šajā gadījumā ir pierādīts, ka zidovudīna lietošana grūtniecēm un tai sekojoša jaundzimušo ārstēšana samazina mātes-augļa HIV transmisijas biežumu. Nav datu par Trizivir lietošanu grūtniecības laikā. Vidējs datu daudzums par grūtniecēm, kuras kombinācijas veidā lietoja atsevišķās aktīvās vielas abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu, neliecina par malformatīvu toksicitāti (vairāk nekā 300 grūtniecības iznākumu, kad zāles lietotas pirmajā trimestrī). Liels datu daudzums par grūtniecēm, kuras lietojušas lamivudīnu vai zidovudīnu (vairāk nekā 3000 grūtniecības iznākumu, kad katras no zālēm lietotas pirmajā trimestrī, no tiem vairāk nekā 2000 gadījumos lietoti abi – gan lamivudīns, gan zidovudīns) neliecina par malformatīvu toksicitāti. Vidējs datu daudzums (vairāk nekā 600 grūtniecības iznākumu, kad zāles lietotas pirmajā trimestrī) neliecina par malformatīvu toksicitāti abakavīram. Balstoties uz iepriekšminēto vidējo datu daudzumu, malformāciju rašanās risks cilvēkiem ir maz ticams.

Trizivir aktīvās vielas var inhibēt DNS replikāciju šūnās, zidovudīns vienā pētījumā ar dzīvniekiem ir uzrādījis transplacentāru kancerogenitāti, un abakavīram ir novērota kancerogenitāte dzīvnieku modeļos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu klīniskā nozīme nav zināma.

Attiecībā uz pacientēm, kuras vienlaikus bijušas inficētas ar hepatītu, ārstētas ar lamivudīnu saturošām zālēm, piemēram, Trizivir, un kurām pēc tam iestājusies grūtniecība, jāņem vērā hepatīta atjaunošanās iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

Mitohondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* ir pierādīts, ka nukleoīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV-negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleoīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Žurkām abakavīrs un tā metabolīti izdalās pienā. Abakavīrs izdalās arī mātes pienā cilvēkiem.

Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un progresējoši samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par abakavīra un lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami.

Pēc vienreizējas 200 mg zidovudīna devas lietošanas ar HIV inficētām sievietēm zidovudīna vidējā koncentrācija mātes pienā un serumā bija līdzīga.

Mātēm, kuras inficētas ar HIV, nav ieteicams barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem ne abakavīram, ne lamivudīnam, ne zidovudīnam nav konstatēta nekāda ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir pierādīts, ka zidovudīns vīriešiem neietekmē ne spermatozoīdu skaitu, ne spermatozoīdu morfoloģiju un kustīgumu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta veselības stāvoklis un Trizivir blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ir ziņots par blakusparādībām, HIV slimības terapijā lietojot abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu gan atsevišķi, gan kombinācijā. Tā kā Trizivir satur abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu, var rasties blakusparādības, kas saistītas ar katru no šiem savienojumiem individuāli.

Tabulā iekļautas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot komponentus atsevišķi

Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu, ir atspoguļotas 1. tabulā. Tās ir sakārtotas pēc ķermeņa orgānu sistēmām un absolūtā biežuma. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($> 1/10$), bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($> 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($> 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Jāievēro piesardzība, lai izslēgtu hipersensitivitātes reakcijas iespēju, ja rodas kāds no šiem simptomiem.

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Trizivir komponentus atsevišķi

Abakavīrs	Lamivudīns	Zidovudīns
SVARĪGI: informāciju par abakavīra hipersensitivitāti skat. turpmāk „Atsevišķu blakusparādību apraksts” <i>Hipersensitivitāte pret abakavīru</i>		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
	<i>Retāk:</i> neitropēnija, anēmija (abas reizēm smagas), trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> izolēta eritroīdo cilmšūnu aplāzija	<i>Bieži:</i> anēmija, neitropēnija un leukopēnija <i>Retāk:</i> trombocitopēnija un pancitopēnija ar kaulu smadzeņu hipoplāziju <i>Reti:</i> izolēta eritroīdo cilmšūnu aplāzija <i>Ļoti reti:</i> aplastiskā anēmija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
<i>Bieži:</i> hipersensitivitāte		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
<i>Bieži:</i> anoreksija <i>Ļoti reti:</i> laktacidoze	<i>Ļoti reti:</i> laktacidoze	<i>Reti:</i> anoreksija, laktacidoze bez hipoksēmijas
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
		<i>Reti:</i> trauksme, depresija

Abakavīrs	Lamivudīns	Zidovudīns
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
<i>Bieži:</i> galvassāpes	<i>Bieži:</i> galvassāpes, bezmiegs <i>Ļoti reti:</i> perifērā neiropātija (parestēzijas)	<i>Ļoti bieži:</i> galvassāpes <i>Bieži:</i> reibonis <i>Reti:</i> bezmiegs, parestēzijas, miegainība, garīgās darbības pavājināšanās, krampji
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		
		<i>Reti:</i> kardiomiopātija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
	<i>Bieži:</i> klepus, nazālie simptomi	<i>Retāk:</i> elpas trūkums <i>Reti:</i> klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
<i>Bieži:</i> slikta dūša, vemšana, caureja <i>Reti:</i> pankreatīts	<i>Bieži:</i> slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja <i>Reti:</i> seruma amilāzes līmeņa paaugstināšanās, pankreatīts	<i>Ļoti bieži:</i> slikta dūša <i>Bieži:</i> vemšana, sāpes vēderā un caureja <i>Retāk:</i> meteorisms <i>Reti:</i> mutes gļotādas pigmentācija, garšas sajūtas traucējumi, dispepsija, pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
	<i>Retāk:</i> pārejoša aknu enzīmu (AsAT, AlAT) līmeņa paaugstināšanās <i>Reti:</i> hepatīts	<i>Bieži:</i> paaugstināts aknu enzīmu un bilirubīna līmenis asinīs <i>Reti:</i> aknu patoloģijas, piemēram, smaga hepatomegālija ar steatozi
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
<i>Bieži:</i> izsitumi (bez sistēmiskiem simptomiem) <i>Ļoti reti:</i> erythema multiforme, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze	<i>Bieži:</i> izsitumi, alopēcija	<i>Retāk:</i> izsitumi un nieze <i>Reti:</i> nagu un ādas pigmentācija, nātrene un svīšana
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
	<i>Bieži:</i> artralģija, muskuļu darbības traucējumi <i>Reti:</i> rabdomiolīze	<i>Bieži:</i> mialģija <i>Retāk:</i> miopātija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
		<i>Reti:</i> biežāka urinācija

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		
		<i>Reti:</i> ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
<i>Bieži:</i> drudzis, letarģija, nogurums	<i>Bieži:</i> nogurums, vispārējs vājums, drudzis	<i>Bieži:</i> vispārējs vājums <i>Retāk:</i> drudzis, ģeneralizētas sāpes un astēnija <i>Reti:</i> drebuļi, sāpes krūtīs un gripai līdzīgi simptomi

Daudzas no tabulā uzskaitītajām blakusparādībām (slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, letarģija, izsitumi) bieži rodas pacientiem ar abakavīra hipersensitivitāti. Tādēļ pacienti ar jebkuru no šiem simptomiem rūpīgi jāizvērtē attiecībā uz hipersensitivitātes reakcijas iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti reti ir ziņots par *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisku epidermas nekrolīzi, kuru gadījumā nevarēja pilnīgi izslēgt abakavīra hipersensitivitāti. Šādos gadījumos abakavīru saturošu zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hipersensitivitāte pret abakavīru

Turpmāk norādītas HSR pazīmes un simptomi. Tie atklāti vai nu klīniskos pētījumos, vai pēcreģistrācijas perioda laikā. Simptomi, par kuriem ziņots vismaz 10% pacientu ar hipersensitivitātes reakciju, atzīmēti treknrakstā.

Gandrīz visiem pacientiem, kuriem rodas hipersensitivitātes reakcijas, sindroma sastāvdaļa ir drudzis un/vai izsitumi (parasti makulopapulozī vai urtikāri), tomēr ir bijušas arī reakcijas bez izsitumiem vai drudža. Citi galvenie simptomi ir kuņģa-zarnu trakta, elpošanas vai vispārēji simptomi, piemēram, letarģija un savārgums.

Āda	Izsitumi (parasti makulopapulozī vai nātrene)
Kuņģa- zarnu trakts	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā , čūlu veidošanās mutes dobumā
Elpceļi	Apgrūtināta elpošana, klepus , kakla sāpes, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja
Dažādi	Drudzis, letarģija, savārgums , tūska, limfadenopātija, hipotensija, konjunktivīts, anafilakse
Neiroloģija/Psihiatrija	Galvassāpes , parestēzijas
Hematoloģija	Limfopēnija
Aknas/aizkuņģa dziedzeris	Paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāju rezultāti , hepatīts, aknu mazspēja
Skeleta-muskuļu sistēma	Mialģija , retos gadījumos miolīze, artralģija, kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās
Uroloģija	Paaugstināts kreatinīna līmenis, nieru mazspēja

Ja ārstēšana tiek turpināta, ar šo HSR saistītie simptomi pastiprinās un var apdraudēt dzīvību, un retos gadījumos izraisīt nāvi.

Abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc abakavīra HSR izraisa simptomu drīzu atkārtošanos dažu stundu laikā. Atkārtotā HSR epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos. Līdzīgas reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas retos gadījumos radušās arī pacientiem, kuriem pirms abakavīra lietošanas pārtraukšanas bija tikai viens no galvenajiem hipersensitivitātes simptomiem (skatīt iepriekš); un ļoti retos gadījumos tās novērotas arī pacientiem, kas atsākuši terapiju, ja iepriekš HSR simptomu nav bijis (t. i., pacientiem, kuriem iepriekš bijusi šķietami laba abakavīra panesamība).

Zidovudīna hematoloģiskās blakusparādības

Anēmija, neitropēnija un leukopēnija biežāk radās, lietojot lielas devas (1200-1500 mg/dienā), pacientiem ar HIV slimību tālākās stadijās (galvenokārt, ja pirms ārstēšanas bijusi maza kaulu smadzeņu rezerve), un sevišķi pacientiem ar CD 4+ šūnu skaitu, kas mazāks kā 100/mm³. Var būt nepieciešama devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Anēmijas dēļ var būt nepieciešamas transfūzijas.

Arī neitropēnijas biežums bija lielāks pacientiem, kuru neitrofilo leukocītu skaits, hemoglobīna līmenis un vitamīna B₁₂ līmenis serumā, uzsākot ārstēšanu ar zidovudīnu, bija zemi.

Laktacidoze

Lietojo zidovudīnu, ziņots par laktacidozes gadījumiem, kas dažreiz beigušies letāli un parasti ir saistīti ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lipoatrofija

Zidovudīna lietošana tikusi saistīta ar zemādas taukaudu daudzuma samazināšanos, kas vizuāli izpaužas vājā sejas, ekstremitāšu un sēžas apvidū. Pacienti, kuri lieto Trizivir, bieži jāizmeklē un jāiztaujā par lipoatrofijas pazīmēm. Ja šādas izpausmes rodas, Trizivir lietošanu nedrīkst turpināt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pietiekamas pieredzes par Trizivir pārdozēšanu. Nav konstatēti specifiski simptomi vai pazīmes, kas rodas pēc akūtas zidovudīna vai lamivudīna pārdozēšanas, izņemot tos, kas uzskaitīti kā

blakusparādības. Nav bijis letālu gadījumu, visi pacienti ir atveseļojušies. Klīniskajos pētījumos pacientiem ir lietotas vienreizējas devas līdz pat 1200 mg un dienas devas līdz pat 1800 mg abakavīra. Netika ziņots par neparedzētām blakusparādībām. Lielāku devu ietekme nav zināma.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, lai konstatētu iespējamās toksiskas iedarbības pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas gadījumā iespējams lietot ilgstošu hemodialīzi, kaut gan šādi pētījumi nav veikti. Hemodialīzei un peritoneālajai dialīzei ir tikai neliela ietekme uz zidovudīna elimināciju, bet tās pastiprina tā glikuronētā metabolīta elimināciju. Nav zināms, vai abakavīru var izvadīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa

Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATK kods: J05AR04.

Darbības mehānisms

Abakavīrs, lamivudīns un zidovudīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori NRTI, un tie ir spēcīgi, selektīvi HIV-1 un HIV-2 inhibitori. Visus trīs medikamentus līdz atbilstošajam 5'-trifosfātam (TP) secīgi metabolizē intracelulārās kināzes. Lamivudīna TP, karbovīra TP (abakavīra aktīvā trifosfāta forma) un zidovudīna TP ir HIV reversās transkriptāzes (RT) substrāti un tās konkurējošie inhibitori. Tomēr to galveno pretvīrusu aktivitāti nodrošina inkorporēšanās vīrusa DNS ķēdē monofosfāta formā, kas izraisa ķēdes termināciju. Abakavīra, lamivudīna un zidovudīna trifosfāti uzrāda ievērojami zemāku afinitāti pret saimnieka šūnu DNS polimerāzēm.

Lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: abakavīrs, didanozīns un nevirapīns). Lietojot zidovudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: didanozīns un alfa-interferons). Lietojot abakavīru kombinācijās ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) didanozīnu, emtricitabīnu, stavudīnu vai tenofovīru, nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) nevirapīnu vai proteāzes inhibitoru (PI) amprenavīru, abakavīra pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrās netika antagonizēta.

In vitro rezistence

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184I vai, vēl biežāk, M184V aminoskābes maiņu tuvu vīrusa RT aktīvajam centram.

In vitro ir selektēti HIV-1 izolāti, kas ir rezistenti pret abakavīru un saistīti ar specifiskām genotipiskām izmaiņām RT kodona reģionā (kodoni M184V, K65R, L74V un Y155F). Vīrusa rezistence pret abakavīru *in vitro* rodas relatīvi lēni, tam nepieciešamas daudzas mutācijas, lai sasniegtu klīniski nozīmīgu EC₅₀ palielināšanos, salīdzinot ar nemutantu vīrusu.

In vivo rezistence (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši terapiju)

M184V vai M184I varianti rodas ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar lamivudīnu saturošu pretretrovīrusu terapiju. Vairumam pacientu ar viroloģiskas terapijas neveiksmi, lietojot abakavīru saturošu shēmu, pivotālā klīniskā pētījumā ar Combivir (lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju) novēroja vai nu ar NRTI nesaistītas pārmaiņas no sākumstāvokļa (15%), vai arī tikai M184V vai M184I selekciju (78%). Kopējais M184V vai M184I selekcijas biežums bija liels (85%), un L74V, K65R un Y155F selekcija netika novērota (skatīt tabulu). Tika atrastas arī timidīna

analoģa mutācijas (TAM), kuru selekciju veicināja zidovudīns (ZDV) (8%).

Terapija	Abakavīrs + Combivir
Personu skaits	282
Viroloģiskas ārstēšanas neveiksmes	43
Genotipu skaits terapijas laikā	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
TAM ¹	3 (8%)

1. Personu skaits ar ≥ 1 TAM.

TAM var tikt konstatētas, lietojot timidīna analogus kopā ar abakavīru. Vienā metaanalīzē par sešiem klīniskiem pētījumiem TAM netika atrastas, lietojot abakavīru saturošas shēmas bez zidovudīna (0/127), bet tās atrada, lietojot shēmas, kas satur abakavīru un timidīna analogu zidovudīnu (22/86, 26%). Turklāt L74V un K65R selekcija mazinājās, lietojot papildus ZDV (K65R: bez ZDV: 13/127, 10%; ar ZDV: 1/86, 1%; L74V: bez ZDV: 51/127, 40%; ar ZDV: 2/86, 2%).

In vivo rezistence (pacienti, kas iepriekš saņēmuši terapiju)

M184V vai M184I varianti rodas ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kas ārstēti ar lamivudīnu saturošu pretretrovīrusu terapiju, un nodrošina augsta līmeņa rezistenci pret lamivudīnu. *In vitro* iegūtie dati vedina domāt, ka lamivudīna lietošanas turpināšana antiretrovīrusu terapijā, neskatoties uz M184V mutācijas rašanos, var nodrošināt reziduālu antiretrovīrusu aktivitāti (iespējams, novājinot vīrusus). Šī atklājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. Pieejamie klīniskie dati patiešām ir ļoti ierobežoti un neļauj izdarīt nekādus ticamus secinājumus par šo jautājumu. Jebkurā gadījumā priekšroka dodama terapijas sākšanai ar NRTI, pret kuriem ir saglabāta jutība, nevis lamivudīna terapijas turpināšanai. Tāpēc tad, ja radusies M184V mutācija, lamivudīna terapijas turpināšana jāapsver tikai tādā gadījumā, ja nav pieejami citi aktīvi NRTI. Arī TAM izraisa rezistenci pret ZDV.

Klīniski nozīmīga jutības mazināšanās pret abakavīru novērota klīniskos izolātos, kas iegūti no pacientiem ar nekontrolētu vīrusa replikāciju, kas iepriekš ārstēti ar citiem nukleozīdu inhibitoriem un ir rezistenti pret tiem. Metaanalīzēs par pieciem klīniskiem pētījumiem, kuros terapijas pastiprināšanai tika pievienots ABC, no 166 personām 123 (74%) bija M184V/I, 50 (30%) bija T215Y/F, 45 (27%) bija M41L, 30 (18%) bija K70R un 25 (15%) bija D67N. K65R neradās un L74V un Y115F bija retāk sastopami ($\leq 3\%$). Paredzamās genotipa vērtības loģistiskās regresijas modelēšana (kas pielāgota HIV-1RNS [vRNS] līmenim plazmā sākumstāvoklī, CD4⁺ šūnu skaitam, iepriekšējo pretretrovīrusu terapiju skaitam un ilgumam) pierādīja, ka 3 vai vairāk ar NRTI rezistenci saistītas mutācijas bija saistītas ar mazinātu atbildreakciju 4. nedēļā ($p=0,015$) vai 4 vai vairāk mutācijām 24. nedēļā (mediāna) ($p\leq 0,012$). Turklāt 69. insercijas komplekss vai Q151M mutācija, ko parasti konstatē kombinācijā ar A62V, V751, F77L un F116Y, izraisa augstu rezistences līmeni pret abakavīru.

Reversās transkriptāzes mutācija sākumstāvoklī	4. nedēļa (n = 166)		
	n	vRNS pārmaiņas mediāna (log ₁₀ c/ml)	Procenti, kam ir <400 kopijas/ml vRNS
Nav	15	-0,96	40%
Tikai M184V	75	-0,74	64%
Jebkura viena NRTI mutācija	82	-0,72	65%
Jebkuras divas ar NRTI saistītas mutācijas	22	-0,82	32%
Jebkuras trīs ar NRTI saistītas mutācijas	19	-0,30	5%
Cetras vai vairāk ar NRTI saistītas mutācijas	28	-0,07	11%

Fenotipiska rezistence un krusteniska rezistence

Lai rastos fenotipiska rezistence pret abakavīru, nepieciešama M184V klātbūtne kopā ar vismaz vēl vienu citu abakavīra selektētu mutāciju vai M184V klātbūtne kopā ar multiplām TAM. Fenotipiska krusteniska rezistence pret citiem NRTI, ja ir tikai M184V vai M184I mutācija, nav liela. Zidovudīns, didanozīns, stavudīns un tenofovīrs saglabā savu pretretrovīrusu aktivitāti pret šādiem HIV-1 variantiem. Tomēr M184V klātbūtne kopā ar K65R izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, tenofovīru, didanozīnu un lamivudīnu, un M184V klātbūtne kopā ar L74V izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, didanozīnu un lamivudīnu. M184V klātbūtne kopā ar Y115F izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru un lamivudīnu. Lai pareizi lietotu abakavīru, var izmantot pašlaik ieteiktos rezistences algoritmus.

Krusteniskā rezistence starp abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu un citu grupu pretretrovīrusu līdzekļiem, piemēram, proteāzes inhibitoriem (PI) vai ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), ir maz ticama.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem, kas iepriekš nebija saņēmuši terapiju, tika salīdzināta abakavīra, lamivudīna un zidovudīna kombinācija ar indinavīra, lamivudīna un zidovudīna kombināciju. Sakarā ar augsto priekšlaicīgas pārtraukšanas īpatsvaru (līdz 48. nedēļai randomizēto terapiju pārtrauca 42% pacientu) nav iespējams sniegt noteiktus secinājumus par šo terapijas shēmu ekvivalenci 48. nedēļā. Kaut arī abakavīru un indinavīru saturošajām shēmām bija līdzīga antivīrusu iedarbība, vērtējot pacientu īpatsvaru ar nenosakāmu vīrusu slodzi (≤ 400 kopijas/ml; abakavīru un indinavīru saturošās kombinācijas grupā, ārstēt paredzēto pacientu (*ITT*) populācijā, attiecīgi 47% un 49%, terapiju saņēmušo pacientu populācijā (*treated analysis (AT)*), attiecīgi 86% un 94%), indinavīra kombinācijas rezultāti bija labāki, īpaši attiecībā uz pacientiem ar augstu vīrusu slodzi (terapijas sākumā >100000 kopijām/ml: *ITT* abakavīra un indinavīra grupā attiecīgi 46% un 55%, *AT* - attiecīgi 84% un 93%).

ACTG5095 bija randomizēts (1:1:1), dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kas tika veikts ar 1147 ar HIV-1 inficētiem un ar antiretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pieaugušajiem, salīdzinot 3 ārstēšanas shēmas: zidovudīns (ZDV), lamivudīns (3TC), abakavīrs (ABC), efavirenzs (EFV), salīdzinot ar ZDV/3TC/EFV un ar ZDV/3TC/ABC. Pēc 32 nedēļu ilgas (mediāna) novērošanas trīskārša terapija ar trīs nukleozīdiem ZDV/3TC/ABC izrādījās viroloģiski vājāka, salīdzinot ar divām pārējām grupām neatkarīgi no sākotnējās vīrusu slodzes ($<$ vai > 100000 kopijas/ml). 26% pacientu ZDV/3TC/ABC grupā, 16% ZDV/3TC/EFV grupā un 13% 4 zāļu grupā terapija tika novērtēta kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS >200 kopijas/ml). Pēc 48 nedēļām pacientu daudzums ar HIV RNS < 50 kopijas/ml bija 63%, 80% un 86% attiecīgi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV un ZDV/3TC/ABC/EFV grupās. Pētījuma datu drošības uzraudzības padome (*Data Safety Monitoring Board*) šai laikā pārtrauca ZDV/3TC/ABC grupas ārstēšanu, jo tajā bija lielāks daudzums pacientu ar viroloģisku neveiksmi. Atlikušās grupas turpināja pētījumu maskētā veidā. Pēc 144 nedēļu ilgas

(mediāna) novērošanas 25% pacientiem ZDV/3TC/ABC/EFV grupā un 26% ZDV/3TC/EFV grupā terapija tika novērtēta kā viroloģiska neveiksme. Laiks līdz pirmajai viroloģiskajai neveiksmei starp abām grupām nozīmīgi neatšķīrās ($p = 0,73$, *log-rank* tests). Šai pētījumā ABC pievienošana ZDV/3TC/EFV efektivitāti nozīmīgi neuzlaboja.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Viroloģiska neveiksme (HIV RNS > 200 kopijas/ml)	32 nedēļas	26%	16%	13%
	144 nedēļas	-	26%	25%
Viroloģiska veiksmē (48 nedēļas HIV RNS < 50 kopijas/ml)		63%	80%	86%

Pašlaik noritošā nelielā atklātā pilotpētījumā, ar abakavīra, lamivudīna, zidovudīna un efavirenza kombināciju ārstējot pacientus, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrālu terapiju, pacientu īpatsvars ar nenosakāmu vīrusu slodzi (< 400 kopijas/ml) bija apmēram 90%, tai skaitā 80% ar <50 kopijām/ml pēc 24 terapijas nedēļām.

Pašlaik nav datu par Trizivir lietošanu pacientiem, kas iepriekš saņēmuši masīvu terapiju, pacientiem, kam cita terapija izrādījusies neveiksmīga, un pacientiem ar progresējušu slimību (CD4+ šūnas < 50 šūnas/mm³).

Šīs nukleozīdu kombinācijas sniegtā ieguvuma pakāpe pacientiem, kas iepriekš saņēmuši masīvu terapiju, būs atkarīga no iepriekšējās ārstēšanas veida un ilguma, jo tā var būt izraisījusi HIV-1 variantu selekciju ar krustenisku rezistenci pret abakavīru, lamivudīnu vai zidovudīnu.

Šobrīd nav pietiekami daudz datu par Trizivir efektivitāti un drošumu, lietojot vienlaicīgi ar ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI) vai proteāzes inhibitoriem (PI).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Abakavīrs, lamivudīns un zidovudīns pēc perorālas ievades strauji un labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Perorāli lietota abakavīra, lamivudīna un zidovudīna absolūtā biopieejamība pieaugušajiem ir attiecīgi apmēram 83%, 80-85% un 60-70%.

Farmakokinētiskā pētījumā ar HIV-1 inficētiem pacientiem plato fāzes farmakokinētiskie rādītāji abakavīram, lamivudīnam un zidovudīnam bija līdzīgi, ja tika ievadīts Trizivir vai kombinētās lamivudīna/ zidovudīna tabletes un abakavīra kombinācija, tāpat līdzīgus datus ieguva bioekvivalences pētījumā ar Trizivir veselīgiem brīvprātīgajiem.

Bioekvivalences pētījums salīdzināja Trizivir ar vienlaicīgi lietotām 300 mg abakavīra, 150 mg lamivudīna un 300 mg zidovudīna tabletēm. Tika pētīta arī ēdiena ietekme uz uzsūkšanās ātrumu un pakāpi. Pierādīja, ka Trizivir ir bioekvalents ar atsevišķi lietotām 300 mg abakavīra, 150 mg lamivudīna un 300 mg zidovudīna tabletēm attiecībā uz AUC_{0-∞} un C_{max}. Ēdiens samazināja Trizivir uzsūkšanās ātrumu (neliela C_{max} samazināšanās (vidēji par 18 – 32%) un t_{max} pieaugums (par apmēram 1 stundu)), bet neietekmēja uzsūkšanās apjomu (AUC_{0-∞}). Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, un Trizivir lietošanā nav nekādu ierobežojumu attiecībā uz ēšanu.

Terapeitiskā devā (viena Trizivir tablete divas reizes dienā) pacientiem abakavīra, lamivudīna un zidovudīna līdzsvara vidējā (CV) C_{max} plazmā ir attiecīgi 3,49 µg/ml (45%), 1,33 µg/ml (33%) un 1,56 µg/ml (83%). Atbilstošā C_{min} vērtība abakavīram nebija nosakāma, lamivudīnam bija 0,14 µg/ml (70%) un zidovudīnam - 0,01 µg/ml (64%). Vidējie (CV) AUC abakavīram, lamivudīnam un zidovudīnam 12 stundu dozēšanas intervālā ir attiecīgi 6,39 µg.h/ml (31%), 5,73 µg.h/ml (31%) un 1,50 µg.h/ml (47%).

Lietojot kopā ar lamivudīnu, tika novērota zidovudīna $C_{\max}$ neliela paaugstināšanās (par 28%), tomēr kopējā ekspozīcija (AUC) netika būtiski ietekmēta. Zidovudīnam nav ietekmes uz lamivudīna farmakokinētiku. Ir novērota abakavīra ietekme uz zidovudīnu ($C_{\max}$ samazināšanās par 20%) un lamivudīnu ($C_{\max}$ samazināšanās par 35%).

Izkliede

Intravenozie abakavīra, lamivudīna un zidovudīna pētījumi uzrādīja, ka vidējais šķietamais izkļiedes tilpums ir attiecīgi 0,8, 1,3 un 1,6 l/kg. Lamivudīns terapeitisko devu intervālā demonstrē lineāru farmakokinētiku un uzrāda ierobežotu saistīšanos ar galveno plazmas olbaltumvielu – albumīnu (< 36% seruma albumīna *in vitro* pētījumos). Zidovudīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 34% līdz 38%. Pētot saistīšanos ar plazmas proteīniem *in vitro*, atklāts, ka abakavīrs terapeitiskās koncentrācijās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~ 49%). Tas norāda, ka mijiedarbība ar citiem medikamentiem, mainot saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, ir maz ticama.

Medikamentu mijiedarbība, kas saistīta ar izspiešanu no piesaistīšanās centra, Trizivir nav paredzama.

Dati liecina, ka abakavīrs, lamivudīns un zidovudīns penetrē centrālajā nervu sistēmā (CNS) un sasniedz cerebrospinalo šķidrumu (CSŠ). Vidējā lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju attiecība CSŠ/serumā 2-4 stundas pēc perorālas ievades bija attiecīgi apmēram 0,12 un 0,5. Patiesais lamivudīna penetrācijas CNS apjoms un tā saistība ar klīnisko efektivitāti nav zināma.

Abakavīra pētījumi liecina, ka CSŠ/plazmas AUC attiecība ir no 30 līdz 44%. Novērotās maksimālās koncentrācijas vērtības ir 9 reizes lielākas nekā abakavīra IC_{50} 0,08 µg/ml vai 0,26 µM, lietojot abakavīru pa 600 mg divas reizes dienā.

Biotransformācija

Lamivudīna metabolisms ir tā eliminācijas mazākā daļa. Lamivudīns tiek izvadīts galvenokārt neizmainīta lamivudīna renālās ekskrēcijas ceļā. Lamivudīna metaboliskas mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem ir zema sakarā ar tā nelielo aknu metabolismu (5 - 10%) un mazo saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām.

Zidovudīna 5'-glikuronīds ir galvenais metabolīts plazmā un urīnā, veidojot aptuveni 50 – 80% no ievadītās devas, ko eliminē renālās ekskrēcijas ceļā. Pēc intravenozas ievades ir atklāts zidovudīna metabolīts 3'-amino-3'-dezoksitimidīns (AMT).

Abakavīra metabolisms notiek galvenokārt aknās, aptuveni 2% ievadītās devas izdalās caur nierēm neizmainītā veidā. Galvenie metabolisma ceļi cilvēka organismā ir alkohola dehidrogenāze un glikuronidēšana, radot 5'-karboksilskābi un 5'-glikuronīdu, kas veido aptuveni 66% ar urīnu izvadītās devas.

Eliminācija

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 18–19 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (> 70%) caur organisko katjonu transportsistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Devas samazināšana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤ 30 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumos ar intravenozu zidovudīnu vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 1,1 stunda un vidējais sistēmiskais klīrenss – 1,6 l/h/kg. Uzskata, ka zidovudīna renālais klīrenss ir 0,34 l/h/kg, kas norāda uz glomerulāro filtrāciju un aktīvo tubulāro sekrēciju nierēs. Zidovudīna koncentrācijas ir paaugstinātas pacientiem ar progresējušu nieru mazspēju.

Abakavīra vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. Pēc multiplām perorālām abakavīra devām pa 300 mg divas reizes dienā nerodas nozīmīga abakavīra akumulācija. Abakavīra

eliminācija notiek ar aknu metabolisma palīdzību un sekojošu metabolītu ekskreciju galvenokārt urīnā. Metabolīti un neizmainītais abakavīrs urīnā veido aptuveni 83% ievadītās abakavīra devas, atlikumu izvada ar fecēm.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati ir iegūti par abakavīru, zidovudīnu un lamivudīnu atsevišķi. Ierobežotie dati par pacientiem ar cirozi norāda, ka samazinātās glikuronidēšanas dēļ pacientiem ar aknu bojājumiem ir iespējama zidovudīna uzkrāšanās. Dati par pacientiem ar mērenu līdz smagu aknu bojājumu norāda, ka aknu disfunkcija lamivudīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē.

Abakavīrs metabolizējas galvenokārt aknās. Ir pētīta abakavīra farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu bojājumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6), kuri saņēma vienu 600 mg abakavīra devu; AUC vērtības mediāna (diapazons) bija 24,1 (10,4 līdz 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Rezultāti rāda, ka abakavīra AUC vidēji (90% TI) bija 1,89 reizes lielāks [1,32; 2,70] un eliminācijas pusperiods - 1,58 reizes ilgāks [1,22; 2,04]. Tomēr nav iespējams sniegt galīgās rekomendācijas par devas samazināšanu pacientiem ar viegliem aknu bojājumiem, jo abakavīra ekspozīcija šajā pacientu populācijā ir ļoti variabla. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti par abakavīru, Trizivir nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 7 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (> 70%) caur organisko katjonu transportsistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju.

Pētījumos ar intravenozu zidovudīnu vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 1,1 stunda un vidējais sistēmiskais klīrenss – 1,6 l/h/kg. Uzskata, ka zidovudīna renālais klīrenss ir 0,34 l/h/kg, kas norāda uz glomerulāro filtrāciju un aktīvo tubulāro sekrēciju nierēs. Zidovudīna koncentrācijas ir paaugstinātas pacientiem ar progresējušu nieru mazspēju.

Abakavīra metabolisms notiek galvenokārt aknās, aptuveni 2% abakavīra izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Abakavīra farmakokinētika pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā ir līdzīga kā pacientiem ar normālām nieru funkcijām, tādēļ pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana.

Tā kā var būt nepieciešama lamivudīna un zidovudīna devu pielāgošana, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) tiek ieteikts lietot atsevišķus abakavīra, lamivudīna un zidovudīna preparātus. Trizivir ir kontrindicēts pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav pieejami dati par abakavīra, lamivudīna un zidovudīna kombinācijas lietošanu dzīvniekiem. Klīniski svarīgie šo trīs medikamentu toksiskie efekti ir anēmija, neitropēnija un leukopēnija.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Ne abakavīrs, ne lamivudīns, ne zidovudīns, pētot baktērijas, nav bijuši mutagēni, bet, tāpat kā citi nukleozīdu analogi, veicot *in vitro* pētījumus ar zīdītāju šūnām, piemēram, peļu limfomas pētījumā, tie inhibē DNS replikāciju šūnās.

Lamivudīns nav uzrādījis nekādu genotoksisku iedarbību *in vivo* pētījumos ar devām, kas izraisīja

plazmas koncentrāciju kāpumu 40-50 reižu virs klīniskajiem plazmas līmeņiem. Zidovudīns uzrādīja klastogēnu efektu mikrokodolu pētījumā ar atkārtotām perorālām devām pelēm un žurkām. AIDS slimniekiem, kas saņem zidovudīnu, ir novērots arī lielāks hromosomu pārrāvumu skaits perifēro asiņu limfocītos.

Pilotpētījumā ir konstatēts, ka zidovudīns ir inkorporēts leukocītu nukleārajā DNS pieaugušajiem, ieskaitot grūtnieces, kas lieto zidovudīnu HIV-1 infekcijas ārstēšanai vai vīrusu transmisijas profilaksei no mātes uz bērnu. Zidovudīns bija inkorporēts arī nabas saites asiņu leukocītu DNS zīdaiņiem, kas dzimuši ar zidovudīnu ārstētām mātēm. Transplacentārā genotoksicitātes pētījumā pērtiķiem tika salīdzināts zidovudīns viens pats un zidovudīna kombinācija ar lamivudīnu ekspozīcijās, kas ekvivalentas cilvēkam sasniegtajām. Pētījumā tika konstatēts, ka augļiem, kas *in utero* tika pakļauti kombinācijas ietekmei, bija augstāks nukleozīdu analoģu DNS inkorporācijas līmenis multiplos augļa orgānos un telomēra bija vairāk saīsinājusies nekā augļiem, kas bija pakļauti tikai zidovudīna ietekmei. Šo atklājumu klīniskā nozīmība nav zināma.

Abakavīram ir neliels hromosomu bojājuma izraisīšanas potenciāls gan *in vitro*, gan *in vivo* pie augstām pārbaudītajām koncentrācijām, tādēļ jebkāds iespējamais risks cilvēkiem jāizvērtē attiecībā pret potenciālo ieguvumu no terapijas.

Abakavīra, lamivudīna un zidovudīna kombinācijas kancerogēnais potenciāls nav pētīts. Ilgstošos perorālos kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm lamivudīns neuzrādīja nekādu kancerogēno potenciālu. Perorālajos zidovudīna kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm novēroja vēlīnu maksts epitēlija audzēju rašanos. Sekojošs intravaginālas kancerogenitātes pētījums apstiprināja hipotēzi, ka maksts audzēju cēlonis bija ilgstoša grauzēju maksts epitēlija ekspozīcija augstām nemetabolizēta zidovudīna koncentrācijām urīnā. Nav atklāti nekādi citi ar zidovudīnu saistīti audzēji nevienam no dzimumiem nevienai sugai.

Papildus tika veikti divi transplacentārās kancerogenitātes pētījumi ar pelēm. Vienā pētījumā, ko veica ASV Nacionālais Vēža institūts, zidovudīnu lietoja maksimāli pieļaujamās devās grūsnām peļu mātītēm no 12. līdz 18. grūsnības dienai. Vienu gadu pēc dzimšanas bija palielināts audzēju sastopamības biežums plaušās, aknās un mātīšu reproduktīvajā sistēmā pēctečiem, ko pakļāva visaugstākajām devām (420 mg/kg ķermeņa masas).

Otrā pētījumā peles tika pakļautas zidovudīna devām līdz 40 mg/kg 24 mēnešus, ekspozīcijai sākoties prenatali 10. grūsnības dienā. Ar terapiju saistītās atrades bija vēlīni maksts epitēlija audzēji, kuri parādījās līdzīgā laikā un ar līdzīgu sastopamības biežumu kā standarta perorālās kancerogenitātes pētījumā. Otrais pētījums tādējādi nesniedza pierādījumus, ka zidovudīns darbotos kā transplacentārs kancerogēns.

Secināts, ka, tā kā audzēju rašanās biežuma palielināšanās pirmajā transplacentārās kancerogenitātes pētījumā norāda uz hipotētisku risku, tas jāizsver attiecībā uz pierādīto terapeitisko ieguvumu. Perorāli lietota abakavīra kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām atklāja ļaundabīgu un labdabīgu audzēju sastopamības palielināšanos. Abām sugām ļaundabīgie audzēji radās priekšādiņas dziedzeros tēviņiem un klitora dziedzeros mātītēm, bet žurkām arī vairogdziedzerī tēviņiem un aknās, urīnpūslī, limfmezglos un zemādas audos mātītēm.

Lielākā daļa šo audzēju radās pie augstākās abakavīra devas – 330 mg/kg/dienā pelēm un 600 mg/kg/dienā žurkām. Izņēmums bija audzējs priekšādiņas dziedzeros, kas pelēm radās pie devas 110 mg/kg/dienā. Sistēmiskā ekspozīcija, pie kuras šie efekti neradās, pelēm un žurkām bija attiecīgi 3 un 7 reizes lielāka nekā sistēmiskā ekspozīcija cilvēkiem terapijas laikā.

Kaut arī šo atražu klīniskā nozīme nav zināma, šie dati liecina, ka iespējamais klīniskais ieguvums atsver kancerogenitātes riskus cilvēkiem.

Atkārtotu devu toksicitāte

Toksikoloģijas pētījumos abakavīra terapija palielināja aknu masu žurkām un pērtiķiem. Šīs atrades

klīniskā nozīmība nav zināma. Klīniskos pētījumos nav atrasti pierādījumi, ka abakavīrs būtu hepatotoksisks. Cilvēkiem nav novērota arī abakavīra metabolisma autoindukcija vai citu aknās metabolizētu medikamentu metabolisma indukcija.

Pēc divus gadus ilgas abakavīra lietošanas pelēm un žurkām tika novērota neliela miokarda deģenerācija. Sistēmiskā ekspozīcija bija 7 līdz 24 reizes lielāka nekā sagaidāmā sistēmiskā ekspozīcija cilvēkiem. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav noteikta.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumos ar dzīvniekiem lamivudīns nav uzrādījis teratogēnu iedarbību, bet ir norādījumi, ka lamivudīns palielina embriju nāves biežumu agrīnās attīstības stadijās trušiem pie relatīvi zemas sistēmiskās ekspozīcijas, kas salīdzināma ar to, kāda tiek sasniegta cilvēkiem. Žurkām līdzīgu efektu nenovēro pat pie ļoti lielās sistēmiskās ekspozīcijas.

Zidovudīnam ir līdzīgs efekts attiecībā uz abām sugām, taču tikai pie ļoti lielās sistēmiskās ekspozīcijas. Dodot žurku mātītēm toksiskas zidovudīna devas augļa organoģenēzes laikā, novēroja palielinātu anomāliju daudzumu, taču, lietojot mazākas devas, augļa patoloģijas nenovēroja.

Abakavīrs uzrādīja toksisku ietekmi uz embriju un augļa attīstību žurkām, bet trušiem tā netika novērota. Tika konstatēts samazināts augļa svars, augļa tūska, skeleta variāciju/ malformāciju palielināšanās, agrīna intrauterīna nāve un nedzīvi dzimušo skaita palielināšanās. Nav iespējams izdarīt secinājumus par abakavīra teratogēno potenciālu tā embriofetālās toksicitātes dēļ.

Auglības pētījumā ar žurkām tika atklāts, ka abakavīrs neietekmē tēviņu vai mātīšu auglību. Arī lamivudīnam vai zidovudīnam nebija nekāda efekta uz auglību. Nav konstatēts, ka zidovudīnam būtu ietekme uz spermatozoīdu skaitu, spermatozoīdu morfoloģiju un kustīgumu vīriešiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze,
nātrija cietes glikolāts (A tips),
magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

zaļā krāsviela *Opadry Green* 03B11434, kas satur hipromelozi, titāna dioksīdu, polietilēnglikolu, indigo karmīna alumīnija krāsvielu, dzelteno dzelzs oksīdu.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Trizivir tabletes ir pieejamas necaurspīdīgā baltā PHTFE/PVH-Al blisteriekpakojumā vai bērniem

neatveramā PVH/PHTFE/PVH-Al/papīra folijas blisteriepakojumā, kas satur 60 tabletes, vai bērniem neatveramās ABPE pudelītēs, kas satur 60 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/156/002 - necaurspīdīgs balts PHTFE/PVH-Al blisteriepakojums (60 tabletes)

EU/1/00/156/003 - Pudēlīte (60 tabletes)

EU/1/00/156/004 - bērniem neatverams PVH/PHTFE/PVH-Al/papīra folijas blisteriepakojums (60 tabletes)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 28. decembris..

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 29. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS 60 APVALKOTAJĀM TABLETĒM BLISTERIEPAKOJUMĀ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
abacavir/lamivudine/zidovudine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur:
abakavīru 300 mg (sulfāta veidā)
lamivudīnu 150 mg
zidovudīnu 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izņemiet pievienoto brīdinājuma kartīti, tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu.

BRĪDINĀJUMS. Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

“Pavilkt šeit” (ar brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz (Der. līdz) {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/156/002 - PHTFE/PVH-AI
EU/1/00/156/004 - PVH/PHTFE/PVH-AI/papīrs

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trizivir

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS AR 60 APVALKOTĀM TABLETĒM
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

ViiV Healthcare BV Nīderlande

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS 60 APVALKOTAJĀM TABLETĒM PUDELĒ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
abacavir/lamivudine/zidovudine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur:
abakavīru 300 mg (sulfāta veidā)
lamivudīnu 150 mg
zidovudīnu 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izņemiet pievienoto brīdinājuma kartīti, tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu.

BRĪDINĀJUMS. Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

“Pavilkt šeit” (ar brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz (Der. līdz) {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/156/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trizivir

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**ETIĶETE 60 APVALKOTAJĀM TABLETĒM PUDELĒ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg apvalkotās tabletes
abacavir/lamivudine/zidovudine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur:
abakavīru 300 mg (sulfāta veidā)
lamivudīnu 150 mg
zidovudīnu 300 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz (Der. līdz) {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/156/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

TRIZIVIR TABLEŠU BRĪDINĀJUMA KARTĪTE (blisteriepakojums un pudelīte)

1. PUSE

SVARĪGI - BRĪDINĀJUMA KARTĪTE TRIZIVIR (abakavīra sulfāta/ lamivudīna/ zidovudīna) tabletes Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdzī!
--

Tā kā Trizivir satur abakavīru, daži pacienti, kuri lieto Trizivir, var attīstīties paaugstinātas jutības reakcija (smaga alerģiska reakcija), kas var būt **bīstama dzīvībai**, ja Trizivir lietošana tiek turpināta. **NEKAVĒJOTIES SAZINĒTIES AR SAVU ĀRSTU**, lai uzzinātu, vai Jums ir jāpārtrauc lietot Trizivir, ja:

1) Jums rodas ādas izsitumi **VAI**

2) Jums rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz **DIVĀM** sekojošām grupām:

- drudzis;
- elpas trūkums, kakla sāpes vai klepus;
- slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā;
- stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta

Ja Jūs esat pārtraucis Trizivir lietošanu šīs reakcijas dēļ, Jūs vairs **NEKAD NEDRĪKSTAT LIETOT** Trizivir vai kādu citu abakavīru saturošu medikamentu (**Kivexa, Ziagen vai Triumeq**), jo tas var **dažu stundu laikā** izraisīt dzīvībai bīstamu asinsspiediena pazemināšanos vai nāvi.

(skatīt kartītes otru pusi)

2. PUSE

Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums ir paaugstinātas jutības reakcija pret Trizivir. Uzrakstiet informāciju par savu ārstu zemāk:

Ārsts:.....

Tālrunis:.....

Ja Jūsu ārsts nav pieejams, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība citur (piem., tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā).

Lai iegūtu vispārēju informāciju par Trizivir, sazinieties ar (ievietot šeit kompānijas vietējās pārstāvniecības nosaukumu un tālruna numuru).

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg apvalkotās tabletes *abacavīrums/ lamivudīns/ zidovudīns*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- **Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.**

UZMANĪBU — Paaugstinātas jutības reakcijas

Trizivir satur abakavīru (kas ir arī tādu zāļu, kā **Kivexa**, **Triumeq** un **Ziagen**, aktīvā viela). Dažiem cilvēkiem, kas lieto abakavīru, var rasties paaugstinātas jutības reakcija (smaga alerģiska reakcija), kas, turpinot lietot abakavīru saturošas zāles, var kļūt dzīvībai bīstama.

Jums rūpīgi jāizlasa visa ierāmētā informācija 4. punktā zem virsraksta „Paaugstinātas jutības reakcijas”.

Trizivir iepakojumam pievienota **brīdinājuma kartīte**, lai Jums un veselības aprūpes speciālistiem atgādinātu par paaugstinātu jutību pret abakavīru. **Izņemiet šo kartīti un vienmēr nēsāiet sev līdzi.**

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trizivir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trizivir lietošanas
3. Kā lietot Trizivir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trizivir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trizivir un kādam nolūkam to lieto

Trizivir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem.

Trizivir satur trīs HIV infekcijas ārstēšanai lietotas aktīvās vielas: abakavīru, lamivudīnu un zidovudīnu. Visas šīs vielas pieder pie retrovīrusu infekcijas ārstēšanai paredzēto zāļu grupas, ko sauc par *nukleozīdu analoģu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI)*.

Trizivir palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Trizivir nespēj izārstēt HIV infekciju; tas mazina vīrusa daudzumu organismā un saglabā zemu tā līmeni. Tas Jūsu organismam palīdz palielināt CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir liela nozīme, palīdzot organismam cīnīties pret infekciju.

Visi pacienti pret ārstēšanu ar Trizivir nereaģē vienādi. Ārsts uzraudzīs Jūsu ārstēšanas efektivitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms Trizivir lietošanas

Nelietojiet Trizivir šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija (paaugstināta jutība)** pret abakavīru (vai kādu citu abakavīru saturošu medikamentu — **Kivexa**, **Triumeq** vai **Ziagen**), lamivudīnu vai zidovudīnu, vai kādu citu

(6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu

Rūpīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām 4. punktā.

- ja Jums ir **smagi nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **ļoti maz sarkano asins šūnu (anēmija) vai ļoti maz balto asins šūnu (neitropēnija)**.
Konsultējieties ar ārstu, ja domājat, ka kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Trizivir, ir lielāks smagu blakusparādību risks. Jums jāzina par šāda veida papildu risku:

- ja Jums ir **vidēji smaga vai smaga aknu slimība**;
- ja Jums kādreiz ir bijusi **aknu slimība**, tai skaitā B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet Trizivir lietošanu, ja to nav norādījis ārsts, jo hepatīts var atjaunoties);
- ja Jums ir ļoti daudz **liekās ķermeņa masas** (īpaši tad, ja esat sieviete).

Pirms Trizivir lietošanas pārrunājiet ar ārstu, vai kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums. Zāļu lietošanas laikā Jums var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, to vidū asins analīzes. **Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā.**

Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija). **Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

Sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risks

Nevar izslēgt iespējamību, ka abakavīrs var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risku.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir problēmas ar sirds un asinsvadu sistēmu, Jūs smēķējat, vai Jums ir slimības, kas var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas slimību risku, piemēram, augsts asinsspiediens un diabēts. Nepārtrauciet lietot Trizivir, ja vien ārsts neliel Jums tā rīkoties.

Uzmanieties no nopietniem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto Trizivir, var rasties citi traucējumi, kuri var būt nopietni. Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, no kā jāuzmanās, lietojot Trizivir.

Izlasiet informāciju „Citas iespējamās Trizivir blakusparādības” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Citas zāles un Trizivir

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, tai skaitā par augu valsts līdzekļiem vai citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Trizivir lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

Kopā ar Trizivir nedrīkst lietot šādas zāles:

- stavudīnu vai emtricitabīnu **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- citas lamivudīnu saturošas zāles **HIV infekcijas** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai;
- ribavirīnu vai ganciklovīra injekcijas **vīrusinfekciju** ārstēšanai;
- lielas antibiotiska līdzekļa **kotrimoksazola** devas;
- kladribīnu, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no šiem līdzekļiem.

Dažas zāles var palielināt blakusparādību rašanās iespēju vai padarīt blakusparādību norisi smagāku.

Šādas zāles ir:

- nātrijs valproāts **epilepsijas** ārstēšanai;
- interferons **vīrusinfekciju** ārstēšanai;
- pirimetamīns **malārijas** un citu parazītu invāziju ārstēšanai;

- dapsons **pneimonijas** profilaksei un ādas infekciju ārstēšanai;
 - flukonazols vai flucitozīns **sēnīšinfekcijas**, piemēram, **kandidozes**, ārstēšanai;
 - pentamidīns vai atovakvons parazitāru izraisītu invāziju, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (bieži sauktas par PCP) ārstēšanai;
 - amfotericīns vai kotrimoksazols **sēnīšu un baktēriju infekciju** ārstēšanai;
 - probenecīds **podagras** un tai līdzīgu slimību ārstēšanai, kā arī dažu antibiotiku efektivitātes palielināšanai to lietošanas laikā;
 - **metadons**, ko lieto **heroīna aizstāšanai**;
 - vinkristīns, vinblastīns vai doksorubicīns **vēža** ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam**, ja lietojat kādu no šiem līdzekļiem.

Dažas zāles mijiedarbojas ar Trizivir

Tās ir:

- antibiotiskais līdzeklis **klaritromicīns**
Ja lietojat klaritromicīnu, ieņemiet tā devu vismaz 2 stundas pirms vai pēc Trizivir lietošanas.
- **fenitoīns epilepsijas** ārstēšanai.
Pastāstiet ārstam, ja lietojat fenitoīnu. Ārstam Trizivir lietošanas laikā var būt Jūs jāuzrauga;
- **sorbītu un citus spirtus** (piemēram, ksilitu, mannītu, laktītu un maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrums), kuras lieto regulāri.
Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat jebkādas no šīm zālēm.
- **riociguats**, ko lieto, lai ārstētu **paaugstinātu asinsspiedienu asinsvados**, kas asinis no sirds pārvada līdz plaušām (plaušu artērijās). Iespējams, ka ārsts samazinās Jums nepieciešamo riociguata devu, jo abakavīrs var izraisīt riociguata līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Metadons un Trizivir

Abakavīrs palielina ātrumu, ar kādu metadons tiek izvadīts no organisma. Ja lietojat metadonu, Jūs pārbaudīs, vai nerodas atcelšanas simptomi. Iespējams, ka būs jāmaina Jūsu metadona deva.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pārrunājiet ar ārstu risku un ieguvumu Jums un Jūsu bērnam, ja lietosiet Trizivir grūtniecības laikā.

Trizivir un tam līdzīgas zāles vēl nedzimušam bērnam var izraisīt nevēlamas blakusparādības.

Ja Jūs esat lietojusi Trizivir grūtniecības laikā, ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo ar mātes pienu bērnam var nodot HIV infekciju. Neliels daudzums Trizivir sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trizivir var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja nejutaties labi.

Svarīga informācija par kādu no Trizivir tablešu sastāvdaļām.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Trizivir

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaitdrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Sazinieties ar savu ārstu un nepārtrauciet Trizivir lietošanu, ja to nav ieteicis ārsts.

Cik daudz jālieto

Parastā Trizivir deva pieaugušajiem ir pa vienai tabletei divas reizes dienā.

Lietojiet tabletes noteiktā laikā, ievērojot aptuveni 12 stundas ilgu intervālu starp lietošanas reizēm.

Šīs tabletes jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Trizivir var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja esat lietojis Trizivir vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Trizivir vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu padomu, kā rīkoties.

Ja esat aizmirsis lietot Trizivir

Ja esat aizmirsis lietot devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties. Tad turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ir ļoti svarīgi Trizivir lietot regulāri, jo, lietojot neregulāri, tas var vairs nedarboties pret HIV infekciju un Jums var palielināties paaugstinātas jutības reakcijas rašanās iespēja.

Ja pārtraucat lietot Trizivir

Ja pārtraucat Trizivir lietošanu jebkāda iemesla dēļ – īpaši tad, ja domājat, ka radušās blakusparādības, vai Jums ir kāda cita slimība:

pirms zāļu lietošanas atsākšanas pārrunāji to ar ārstu. Ārsts pārbaudīs, vai Jūsu simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka šāda saistība pastāv, **viņš ieteiks Jums nekad vairs nelietot Trizivir un citas abakavīru saturošas zāles (Kivexa, Triumeq vai Ziagen).** Ir ļoti svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Ja ārsts ieteiks atsākt Trizivir lietošanu, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur nepieciešamības gadījumā medicīniskā aprūpe ir viegli pieejama.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgušanos un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Trizivir lietošana bieži izraisa taukaudu izžušanu no kājām, rokām un sejas (lipoatrofija). Ir konstatēts, ka pēc zidovudīna lietošanas pārtraukšanas šī ķermeņa taukaudu izžušana var nebūt pilnībā atgriezeniska. Ārstam jākontrolē, vai Jums nerodas lipoatrofijas pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja ievērojat taukaudu izžušanu no kājām, rokām un sejas. Ja šādas pazīmes rodas, Trizivir lietošana jāpārtrauc un jāmaina HIV infekcijas ārstēšana.

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

HIV ārstēšanas laikā var būt ļoti grūti noteikt, vai kāds simptoms ir Trizivir vai citu lietoto zāļu lietošanas blakusparādība, vai arī tas ir HIV infekcijas izpausme. **Tādēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar ārstu visas pārmaiņas Jūsu veselībā.**

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kas aprakstīta šīs lietošanas instrukcijas sadaļā “Paaugstinātas jutības reakcijas”.

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu un saprastu informāciju par šo smago reakciju.

Terapijas laikā var rasties **ne vien zemāk norādītās Trizivir blakusparādības**, bet arī citi traucējumi.

Ir svarīgi izlasīt informāciju sadaļā „Citas iespējamās Trizivir blakusparādības” šīs lietošanas instrukcijas otrā pusē.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Trizivir satur **abakavīru** (kas ir arī **Kivexa**, **Triumeq** un **Ziagen** aktīvā viela). Abakavīrs var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, ko sauc par paaugstinātas jutības reakciju. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas cilvēkiem, kuri lietojuši abakavīru saturošas zāles.

Kam rodas šādas reakcijas?

Paaugstinātas jutības reakcija pret abakavīru var rasties visiem, kas lieto Trizivir, un tā var būt dzīvībai bīstama, ja turpina lietot Trizivir.

Lielāka šādas reakcijas rašanās iespēja ir tad, ja Jums ir gēns **HLA-B*5701** (taču šāda reakcija var rasties arī tad, ja Jums šī gēna nav). Jums vajadzētu būt pārbaudītai šī gēna esamībai pirms Trizivir parakstīšanas. **Ja zināt, ka Jums ir šis gēns, pirms Trizivir lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Aptuveni 3 – 4 no katriem 100 pacientiem, kuri klīniskā pētījumā lietoja abakavīru un kuriem nebija HLA-B*5701 gēna, radās paaugstinātas jutības reakcija.

Kādi ir simptomi?

Biežākie simptomi ir:

- **drudzis** (augsta temperatūra) un **izsitumi uz ādas**.

Citi bieži simptomi ir:

- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdera sāpes, stiprs nogurums.

Citi simptomi var būt:

sāpes locītavās vai muskuļos, kakla pietūkums, elpas trūkums, sāpes kaklā, klepus, epizodiskas galvassāpes, acu iekaisums (konjunktivīts), čūlas mutes dobumā, zems asinsspiediens, tirpšana vai nejutīgums plaukstās un pēdās.

Kad šādas reakcijas rodas?

Paaugstinātas jutības reakcijas var sākties jebkurā brīdī Trizivir lietošanas laikā, taču lielākā to rašanās iespēja ir pirmajās 6 terapijas nedēļās.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

1 ja Jums rodas izsitumi uz ādas VAI

2 ja Jums rodas simptomi no vismaz 2 tālāk minētajām grupām:

- drudzis;
- elpas trūkums, sāpes kaklā vai klepus;
- slikta dūša vai vemšana, caureja vai sāpes vēderā;
- stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai vispārējs savārgums.

Ārsts var ieteikt Jums pārtraukt Trizivir lietošanu.

Ja esat pārtraucis Trizivir lietošanu

Ja esat pārtraucis Trizivir lietošanu paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, **Jūs NEKAD VAIRS nedrīkstat atsākt Trizivir vai citu abakavīru saturošu zāļu (Kivexa, Triumeq vai Ziagen) lietošanu.** Ja to darīsiet, dažu stundu laikā Jūsu asinsspiediens var samazināties līdz bīstami zēmai vērtībai, un tā rezultātā iestāties nāve.

Ja esat pārtraucis Trizivir lietošanu jebkāda iemesla dēļ – īpaši tad, ja domājat, ka radušās blakusparādības, vai Jums ir kāda cita slimība:

pirms zāļu lietošanas atsākšanas pārrunājiet to ar ārstu. Ārsts pārbaudīs, vai Jūsu simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka šāda saistība pastāv, **viņš Jums ieteiks nekad vairs nelietot Trizivir un citas abakavīru saturošas zāles (Kivexa, Triumeq vai Ziagen).** Ir ļoti svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Dažkārt reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms lietošanas pārtraukšanas bijis tikai viens brīdinājuma kartītē norādītais simptoms.

Ļoti retos gadījumos reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms lietošanas pārtraukšanas nav bijis neviena simptoma.

Ja ārsts ieteiks atsākt Trizivir lietošanu, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur nepieciešamības gadījumā medicīniskā aprūpe ir viegli pieejama.

Ja Jums ir paaugstināta jutība pret Trizivir, atdodiet visas neizlietotās Trizivir tabletes drošai iznīcināšanai. Sīkāku informāciju jautāriet savam ārstam vai farmaceitam.

Trizivir iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, lai atgādinātu Jums un medicīnas darbiniekiem par paaugstinātas jutības reakcijām. **Atdaliet šo kartīti un vienmēr nēsāiet to sev līdzi.**

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes
- slikta dūša.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- paaugstinātas jutības reakcija
- vemšana
- caureja
- sāpes vēderā
- ēstgribas zudums
- reibonis
- nogurums, enerģijas trūkums
- drudzis (augsta ķermeņa temperatūra)
- vispārēja slikta pašsajūta
- miega traucējumi (*bezmiegs*)
- muskuļu sāpes un diskomforts
- locītavu sāpes
- klepus
- sakairināts deguns vai iesnas
- izsitumi
- matu izkrišana.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīžu rezultātos, ir:

- samazināts sarkano asins šūnu (*anēmija*) vai balto asins šūnu (*neitropēnija vai leukopēnija*) skaits
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis
- palielināts *bilirubīna* (aknās veidotas vielas) daudzums asinīs, kā dēļ āda var kļūt dzeltena.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- elpas trūkums
- gāzu uzkrāšanās (*meteorisms*)
- nieze
- muskuļu vājums.

Retāka blakusparādība, kas var izpausties asins analīžu rezultātos, ir:

- samazināts asinsrecē iesaistīto šūnu skaits (*trombocitopēnija*) vai visa veida asins šūnu skaits (*pancitopēnija*).

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas aknas vai aknu taukainā infiltrācija, iekaisums (*hepatīts*)
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs; *skatīt nākamo sadaļu „Citas iespējamās Trizivir blakusparādības”*)
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*)
- sāpes krūtīs; sirds muskuļa slimība (*kardiomiopātija*)
- krampji (*konvulsijas*)
- depresijas vai trauksmes sajūta, nespēja koncentrēties, miegainība
- gremošanas traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas
- nagu, ādas vai mutes dobuma gļotādas krāsas izmaiņas
- gripai līdzīgas sajūtas – drebuļi un svīšana
- tirpšanas sajūta ādā
- vājuma sajūta locekļos
- muskuļaudu noārdīšanās
- nejutīgums
- biežāka urinēšana
- krūšu palielināšanās vīriešiem.

Retas blakusparādības, kas var izpausties asins izmeklējumu rezultātos, ir:

- enzīma amilāzes līmeņa paaugstināšanās
- kaulu smadzeņu nespēja veidot jaunas sarkanās asins šūnas (*izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija*).

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- izsitumi, kas var veidot pūšļus un izskatās pēc maziem mērķiem (tumšs plankums centrā, kuru ietver bālāka zona ar tumšu gredzenu gar malu) (*erythema multiforme*)
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), kā arī daudz smagāka slimības forma, kuras gadījumā āda nolobās vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*).

Jā Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ļoti reta blakusparādība, kas var izpausties asins analīžu rezultātos, ir:

- kaulu smadzeņu nespēja veidot jaunas sarkanās vai baltās asins šūnas (*aplastiskā anēmija*).

Jā Jums rodas blakusparādības

Jā novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, **izstāstiet par tām ārstam vai farmaceitam.**

Citas iespējamās Trizivir blakusparādības

Trizivir HIV ārstēšanas laikā var izraisīt arī citas komplikācijas.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Var uzliesmot senākas infekcijas

Cilvēkiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma un viņiem ir lielāka smagu infekciju (oportūnistisku infekciju) rašanās iespēja. Sākot terapiju, šādiem cilvēkiem iepriekšējas, slēptas infekcijas var uzliesmot, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Šos simptomus, iespējams, izraisa organisma imūnsistēmas nostiprināšanās, kas ļauj organismam sākt cīņu ar šīm infekcijām. Simptomi parasti ir **drudzis** kopā ar kādu no turpmāk minētām pazīmēm:

- galvassāpes;
- vēdera sāpes;
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos, imūnsistēmai nostiprinoties, tā var uzbrukt arī veseliem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad uzsākt zāļu lietošanu HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:

- sirdsklauves (ātra vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce,
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums),
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu rumpja virzienā.

Ja Trizivir lietošanas laikā Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi:

nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, ja tās nav ieteicis ārsts.

Laktacidoze ir reta, bet būtiska blakusparādība

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Trizivir, rodas traucējumi, ko sauc par laktacidozi un ko pavada aknu palielināšanās.

Laktacidozi izraisa pienskābes uzkrāšanās organismā. Šis traucējums sastopams reti; ja tas attīstās, tas parasti rodas pēc dažiem ārstēšanas mēnešiem. Tas var būt bīstams dzīvībai, jo izraisa iekšējo orgānu mazspēju.

Lielāka laktacidozes rašanās iespējamība ir cilvēkiem, kuriem ir aknu slimība vai aptaukošanās (izteikta liekā masa), īpaši sievietēm.

Laktacidozes izpausmes ir:

- slikta dūša, vemšana;
- sāpes vēderā;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- ēstgribas zudums, ķermeņa masas samazināšanās;
- dziļa, strauja, apgrūtināta elpošana;
- ekstremitāšu nejutība vai vājums.

Terapijas laikā ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas laktacidozes pazīmes. Ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem vai citi simptomi, kas Jūs satrauc:

apmeklējiet ārstu, cik drīz vien iespējams.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par osteonekrozi. Tās gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kuri kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kuri vienlaikus lieto pretiekaisuma līdzekļus, sauktus par kortikosteroīdiem;
- kuri lieto alkoholu;
- kuriem ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kuriem ir liekā masa.

Osteonekrozes izpausmes ir:

- stīvums locītavās;
- smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

ziņojiet par to savam ārstam.

Citas blakusparādības var izpausties asins analīžu rezultātos

Trizivir var izraisīt arī:

- paaugstinātu pienskābes līmeni asinīs, kas retos gadījumos var izraisīt laktacidozi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trizivir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trizivir satur

Aktīvās vielas ir 300 mg abakavīra (sulfāta veidā), 150 mg lamivudīna un 300 mg zidovudīna katrā Trizivir apvalkotajā tabletē.

Citas sastāvdaļas tabletes kodolā ir mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts un magnija stearāts. Tabletes apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu, polietilēnglikolu, indigokarmīna alumīnija pigmentu, dzelteno dzelzs oksīdu.

Trizivir ārējais izskats un iepakojums

Trizivir apvalkoto tablešu vienā pusē ir gravējums ‘GX LL1’. Tās ir zilzaļas, kapsulas formas tabletes un tiek piegādātas blisteriekpakojumā pa 60 tabletēm vai pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu pa 60 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Magyarország

ViiV Healthcare BV

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

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par abakavīra/lamivudīna/zidovudīna PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par kardiovaskulāriem notikumiem pēc abakavīra lietošanas, tostarp iespējamo tā darbības mehānismu, *PRAC* secina, ka jāpārskata brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar abakavīru saturošām zālēm, lai adekvāti atspoguļotu pašreizējo zināšanu līmeni saistībā ar kardiovaskulāriem notikumiem, un, saskaņā ar jaunākajām ārstēšanas vadlīnijām informācijā par abakavīru saturošajām zālēm jāiekļauj ieteikums nelietot abakavīru saturošas zāles pacientiem, kuriem ir liels kardiovaskulārs risks. *PRAC* secināja, ka atbilstoši jāgroza informācija par abakavīru/lamivudīnu/zidovudīnu saturošām zālēm.

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas *CHMP* piekrīt *PRAC* kopējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par abakavīru/lamivudīnu/zidovudīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu abakavīru/lamivudīnu/zidovudīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.