

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola 300 mg/150 mg/300 mg fiha 2,7 mg sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pozoloġija

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Hsara fil-kliwi

Filwaqt li f'pazjenti b'funzjonament hażin tal-kliwi m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża, koncentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine jiżdienu f'pazjenti bi hsara fil-kliwi minhabba tneħħija mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, filwaqt li aġġustamenti fid-doża jistgħu ikunu meħtieġa, hu rakkomandat li preparazzjonijiet separati ta' abacavir, lamivudine u zidovudine jingħataw lil pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija ta' kreatinina ≤ 30 mL/min). Tobba għandhom jirriferru għat-tagħrif individwali dwar karatteristiċi tal-prodott fil-qosor ta' dawn il-prodotti mediċinali. Trizivir m'għandux jingħata lil pazjenti b'disturbi tal-kliwi fl-aħħar fażi tiegħu (ara t-taqsimiet 4.3 u 5.2).

Hsara fil-fwied

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijietgħall-użu

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

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

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

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

Għalhekk għandhom jiġu segwiti dawn li ġejjin:

- Qabel ma tinbeda t-terapija għandu dejjem jiġi dokumentat l-istatus HLA-B*5701.
- Trizivir qatt ma għandu jinbeda fuq pazjenti bi status pożittiv għal HLA-B*5701, u lanqas fuq pazjenti bi status negattiv għal HLA-B*5701 li kien kellhom HSR suspettat għal abacavir fuq skema preċedenti li kien fiha abacavir. (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq)
- **Trizivir għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allel HLA-B*5701, jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'Trizivir wara l-bidu ta' sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.
- Wara li titwaqqaf il-kura b'Trizivir minhabba raġunijiet ta' suspett ta' HSR, Trizivir **jew kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li fih abacavir** (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **qatt ma għandu jerġa jinbeda**.
- Jekk wara suspett ta' HSR għal abacavir, jerġgħu jinbdew jingħataw prodotti li fihom abacavir dan jista' jwassal biex is-sintomi jerġgħu jitfaċċaw wara ftit sigħat. Generalment din ir-rikaduta tkun aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt.
- Sabiex jiġi evitat li jerġgħu jibdeu abacavir, pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettat għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-bqija tal-pilloli tagħhom ta' Trizivir

Deskrizzjoni klinika ta' HSR għal abacavir

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

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

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

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

Aċidożi lattika

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

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

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

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

Għandha tingħata attenzjoni meta pazjent jingħata zidovudine (partikolarment lil nisa hoxxin) li jbatu bl-epatomegalija, epatite jew fatturi oħra ta' riskju magħruf għal disturbu tal-fwied u steatożi tal-fwied (inklużi ċerti prodotti mediċinali u alkohol). Pazjenti ko-infettati bl-epatite C li qed jiġu kkurati b'alpha interferon u ribavirin huma ta' riskju speċjali.

Pazjenti li jkunu friskju għoli għandhom ikunu monitorjati tajjeb.

Disfunzjoni mitokondrijali wara l-espożizzjoni in utero

Analogi tan-nukleosidi u tan-nekleotidi jistgħu jaffettwaw il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li għet innutata l-iktar bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' każi ta' funzjonament mitokondrijali hażin fi trabi negattivi għall-HIV, li kienu esposti, in utero

u/jew wara t-twelid, għal analogi tan-nukleosidi: dawn kienu predominantament jikkonċernaw kura b'korsijiet li fihom zidovudine. L-aktar reazzjonijiet avversi rappurtati huma mard ematoloġiku (anemija, newtropsenja), u disturbu ta' metabolizmu (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn spiss kienu reazzjonijiet li jgħaddu. Rarament ġew irrappurtati disturbu newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (*ipertonja*, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Mhuwiex magħruf jekk id-disturbu newroloġiċi bħal dawn humiex tal-mument jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kull tarbija li tkun ġiet esposta *in utero* għal analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi, li tippreżenta sejbiet kliniċi serji ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet fis-seħh dwar l-użu ta' terapija antiretrovirali fil-każ ta' nisa tqal biex tiġi evitata t-trasmissjoni vertikali ta' l-HIV.

Lipoatrofija

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

Piż u parametri metabolici

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

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

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

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

Pankreatite

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

Disturbi tal-fwied

Jekk lamivudine ikun qed jintuża fl-istess hin għat-trattament tal-HIV u tal-infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV), jeżisti tagħrif addizzjonali dwar l-użu ta' lamivudine fl-HBV fl-SmPC ta' Zeffix.

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

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

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi moħbija jew residwi li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-aġġar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit gimġhat jew xhur mill-bidu tal-CART. Eżempji relevanti jinkludu retinite b'*cytomegalovirus*, infezzjonijiet lokali jew mifruxa b'*mycobacterium*, u pnemonjab'*Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomi ta'

infammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u jistgħu jseħhu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostejonekrozi

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

Infezzjonijiet opportunistiċi

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

Avvenimenti kardjovaskulari

Għalkemm id-*data* disponibbli minn studji kliniċi u osservazzjonali b'abacavir turi riżultati inkonsistenti, bosta studji jissuġġerixxu zieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (l-aktar infart mijokardijaku) f'pazjenti ttrattati b'abacavir. Għalhekk, meta jkun preskritt Trizivir, għandha tittiehed kull azzjoni biex timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja tad-demem, u xaħam għoli fid-demem). Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi għall-iskeda li fiha abacavir waqt it-trattament ta' pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli.

It-teħid f'suġġetti b'indeboliment renali moderat

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 49 mL/min li qed jirċievu Trizivir ista' jkollhom zieda fl-espożizzjoni ta' lamivudine li tkun 1.6-sa 3.3-darbiet oġhla (AUC) milli f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 50 mL/min. M'hemm ebda tagħrif dwar sigurtà minn provi kkontrollati u magħmula b'mod arbitrarju li qabblu Trizivir mal-komponenti individwali f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' bejn 30 u 49 mL/min li rċeview doża aġġustata ta' lamivudine. Fil-provi originali ta' reġistrazzjoni ta' lamivudine flimkien ma' zidovudine, espożizzjonijiet oġhla ta' lamivudine kienu assoċjati ma' rati oġhla ta' tossiċitajiet ematoloġiċi (newtrogenija u anemija), għalkemm twaqqif mit-trattament minhabba newtrogenija jew anemija seħh f' $<1\%$ tas-suġġetti għat-tnejn li huma. Jistgħu jseħhu avvenimenti avversi oħra relatati ma' lamivudine (bħal disturbi gastrointestinali u epatiċi).

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina li tibqa' bejn 30 u 49 mL/min u li jirċievu Trizivir għandhom jiġu segwiti għal avvenimenti avversi relatati ma' lamivudine, l-aktar tossiċitajiet ematoloġiċi. Jekk jiżviluppaw każijiet ġodda ta' newtrogenija jew anemija jew jekk dawn imorru għall-aġħar, huwa indikat li tiġi aġġustata d-doża ta' lamivudine, skont kif hemm fl-informazzjoni għal min qed jippreskrivi lamivudine, li ma jistax isir b'Trizivir. Trizivir għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu użati l-komponenti individwali sabiex tinbena l-iskeda ta' trattament.

Interazzjonijiet Bejn il-Mediċini:

Sa llum għad ma kienx hawn *data* biżżejjed dwar l-effikaċja u s-sigurta' ta' Trizivir meta jingħata fl-istess hin ma' inibituri ta' reverse transcriptase li mhumiex nucleosides (NNRTIs) jew inibituri ta' protease (PIs) (ara t-taqsim 5.1).

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

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

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

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum oħra ta' interazzjoni

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

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

Abacavir, lamivudine u zidovudine mhumiex immetabolizzati b'mod sinifikanti permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P₄₅₀ (bħal ma huma CYP 3A4, CYP 2C9 jew CYP 2D6) u lanqas ma jinduċu din is-sistema ta' enzimi. Lamivudine u zidovudine ma jinibixxux enzimi taċ-ċitokroma P₄₅₀. Abacavir juri potenzjal limitat biex jinibixxi l-metaboliżmu medjat minn CYP3A4 u ntweraw in vitro li ma jinibixxix enzimi ta' CYP2C9 jew CYP 2D6. Studji in vitro wrew li abacavir għandu l-potenzjal li jinibixxi ċ-ċitokroma P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1). Għalhekk, ftit li xejn hemm possibbiltà għal interazzjonijiet ma' mediċini antiretrovirali impedituri ta' protease, mhux nuklejosidi u prodotti mediċinali oħra mmetabolizzati mill-enzimi P₄₅₀ prinċipali.

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

Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)	Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien
PRODOTTI MEDIĊINALI ANTIRETROVIRALI		

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

Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)	Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien
ANTIFUNGALI		
Fluconazole/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Fluconazole/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Fluconazole/Zidovudine (400 mg darba kuljum/200 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑74% (impediment ta' UGT)	
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Rifampicin/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Rifampicin/Zidovudine (600mg darba kuljum/200 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↓48% (induzzjoni ta' UGT)	
ANTIKONVULŻIVI		
Phenobarbital/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Phenobarbital/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Phenobarbital/Zidovudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	

Phenytoin/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża. Immonitorja il-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin.
Phenytoin/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Phenytoin/Zidovudine	L-AUC ta' Phenytoin ↑↓	
Valproic acid/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhux magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Valproic acid/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Valproic acid/Zidovudine (250 mg jew 500 mg tliet darbiet kuljum/100 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑80% (impediment ta' UGT)	

Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)	Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien
ANTIISTAMINI (ANTAGONISTI TAR-RICETTUR H2 TAL-ISTAMINA)		
Ranitidine/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Ranitidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn ranitidine titneħħa permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
Ranitidine/Zidovudine	L-interazzjoni ma gietx studjata	
Cimetidine/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Cimetidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn cimetidine titneħħa permezz	

	tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
Cimetidine/Zidovudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
ĊITOTOSSIĊI		
Cladribine/Lamivudine	Interazzjoni mhux studjata <i>In-vitro</i> lamivudine jwaqqaf il-fosforilizzazzjoni intracellulari ta' cladribine li potenzjalment twassal għal riskju ta' nuqqas ta' effiċċjenza ta' cladribine fil-każijiet ta' tahlit fl-isfond kliniku. Ċerti sejbiet kliniċi ukoll juru l-possibiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine.	L-użu ta' lamivudine ma' cladribine fl-istess hin mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
OPIOJDI		
Methadone/Abacavir (40 sa 90mg darba kuljum għal 14-il gurnata /doża waħda ta' 600mg, imbagħad 600mg darbtejn kuljum għal 14-il gurnata)	Abacavir: L-AUC ↔ Is- Cmax ↓35% Methadone: Il-CL/F ↑22%	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Methadone/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata	Aktarx li ma jsirx aġġustament fid-doża ta' metadone għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti; jista' jkun li kultant tkun meħtieġa titrazzjoni mill-ġdid tad-doża.
Methadone/Zidovudine (30 sa 90 mg darba kuljum/200 mg kull 4 sigħat)	L-AUC ta' Zidovudine ↑43% L-AUC ta' Methadone ↔	
RETINOJDI		
Komposti retinojd (eż. isotretinoin)/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata Interazzjoni hija possibbli minhabba r-rotta komuni ta' eliminazzjoni permezz ta' alkoħol dehydrogenase.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Komposti retinojd (eż. isotretinoin)/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata	
Komposti retinojd (eż. isotretinoin)/Zidovudine	L-interazzjoni ma gietx studjata	

Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkommandazzjoni dwar l-għoti flimkien
-------------------------------------	--	---

(Kif x'aktarx jahdem)		
URIKOSURICI		
Probenecid/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex maghruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossicità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Probenecid/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
Probenecid/Zidovudine (500 mg erba' darbiet kuljum/2mg/kg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑106% (Impediment ta' UGT)	
MIXXELLANJA		
Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/doża waħda ta' 600mg)	Abacavir: L-AUC ↑41% Ethanol: L-AUC ↔ (Impediment ta' alkoħol dehydrogenase)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Ethanol/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Ethanol/Zidovudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/ Lamivudine	Doża waħda ta' lamivudine soluzzjoni orali 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Meta possibbli, evita l-ġhoti flimkien kroniku ta' Trizivir ma' prodotti medicinali li fihom sorbitol jew polialkoħol ieħor b'azzjoni ożmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-ġhoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ In vitro, abacavir jinibixxi CYP1A1. L-ġhoti konkomitanti ta' doża waħda ta' riociguat (0.5 mg) lill-pazjenti bl-HIV li jirċievu l-kombinazzjoni ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine (600mg/50mg/300mg darba kuljum) wassal għal AUC _(0-∞) ta' riociguat ta' madwar tliet darbiet oġhla meta mqabbel mal-AUC _(0-∞) ta' riociguat storiku rrapportat f'individwi b'saħħithom.	Id-doża ta' riociguat jista' jkollha bżonn tiġi mnaqqsqa. Ikkonsulta l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' riociguat għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Taqsiriet ↑ =Żieda; ↓=tnaqqis; ↔= l-ebda tibdil sinifikanti; AUC=l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin; C_{max}=l-oġhla konċentrazzjoni osservata; CL/F=tneħħija li tidher wara doża orali

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Disfunzjoni tal-mitokondrija

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

Treddigh

Abacavir u l-metaboliti tiegħu joħorġu fil-ħalib tal-firien li jkunu qegħdin iredgħu. Abacavir joħroq ukoll fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

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

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

Huwa rrakkomandat li l-ommijiet li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

Tabella1: Rapporti ta' reazzjonijiet avversi ma' komponenti individwali ta' Trizivir

Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
IMPORTANTI: għaltagħrif dwar sensitività eċċessiva għal abacavir, ara l-informazzjoni hawn taht, taht id-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula		
Sensittivita eċċessiva għal Abacavir		
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
	<i>Mhux komuni:</i> newtropenja, anemija (it-tnejn kultant qawwijin) tromboċitopenja <i>Rari ħafna:</i> aplasia ta' ċelluli ħomor puri	<i>Komuni:</i> anemija, newtropenja u lewkopenija <i>Mhux komuni:</i> tromboċitopenja u panċitopenija b' <i>hypoplasia</i> tal-mudullun. <i>Rari:</i> aplasia ta' ċelluli ħomor puri <i>Rari ħafna:</i> anemija aplastika.
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>		
<i>Komuni:</i> sensitività eċċessiva		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>		
<i>Komuni:</i> anoressija <i>Rari Ħafna:</i> Aċidożi lattika	<i>Rari Ħafna:</i> Aċidożi lattika	<i>Rari:</i> anoressija, aċidożi lattika fl-assenza ta' nuqqas ta' ossiġnu
<i>Disturbi psikjatrċi</i>		
		<i>Rari:</i> ansjeta', depressjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
<i>Komuni:</i> ugiġħ ta' ras	<i>Komuni:</i> ugiġħ ta' ras, insomnja. <i>Rari ħafna:</i> newropatija periferali(parestezija)	<i>Komuni ħafna:</i> ugiġħ ta' ras. <i>Komuni:</i> sturdament <i>Rari:</i> insomnja, parestezija, ħafna ngħas,, nuqqas ta' akutezza mentali, konvulżjonijiet.
<i>Disturbi fil-qalb</i>		
		<i>Rari:</i> kardjomijopatija
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
	<i>Komuni:</i> sogħla, sintomi fl-imnieher	<i>Mhux komuni:</i> qtigħ ta' nifs <i>Rari:</i> sogħla
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
<i>Komuni:</i> tqallih, rimettar, dijarea <i>Rari:</i> pankreatite	<i>Komuni:</i> tqallih, rimettar, ugiġħ ta' żaqq, dijarea <i>Rari:</i> zieda fl- <i>amylase</i> tas-serum u pankreatite	<i>Komuni ħafna:</i> tqallih <i>Komuni:</i> rimettar, ugiġħ ta' żaqq, dijarea <i>Mhux komuni:</i> ugiġħ mill-gass fl-istonku <i>Rari:</i> pigmentazzjoni tal-mukoża tal-ħalq, disturbi fit-togħma, pankreatite.
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
	<i>Mhux komuni:</i> zieda fl-enzimi tal-fwied u l-bilirubina	<i>Komuni:</i> zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied u bilirubina <i>Rari:</i> disturbi fil-fwied bħal-epatomegalija bi steatożi
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		
<i>Komuni:</i> raxx,(mingħajr	<i>Komuni:</i> raxx, alopeċja	<i>Mhux komuni:</i> raxx u prurite

sintomi sistemici) <i>Rari ħafna:</i> eritema multiformi, sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroliżi tossika epidermali		<i>Rari:</i> pigmentazzjoni tad-dwiefer u l-gilda, urtikarja u għaraq
Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i>		
	<i>Komuni:</i> artralġja, disturbi fil-muskoli <i>Rari:</i> rabdomijoloži	<i>Komuni:</i> mijalġja <i>Mhux komuni:</i> mijopatija
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		
		<i>Rari:</i> awrinar ta' spiss
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>		
		<i>Rari:</i> ġinekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinġhata</i>		
<i>Komuni:</i> deni, letarġija, għeja	<i>Komuni:</i> għeja, ma thossokx f' siktiek, deni	<i>Komuni:</i> ma thossokx f' siktiek, <i>Mhux komuni:</i> deni, uġiġħ ma' kullimkien u astenja. <i>Rari:</i> ksieħ, uġiġħ fis-sider u sindromu jixbaħ l-influenza.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva għal abacavir

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

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

Gilda

Raxx(ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali)

Passaġġ gastrointestinali

Dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, ulċeri fil-ħalq

Passaġġ respiratorju

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

<i>Mixxellanji</i>	Deni, letarġija, telqa , edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
<i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i>	Ugħigh ta' ras , parastesija
<i>Ematoloġiċi</i>	Limfopenija
<i>Fwied/frixa</i>	Testijiet elevatital-funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza tal-fwied
<i>Muskuloskelettriċi</i>	Mijalġja , rarament mijolisi, artralġja, žieda fil-creatine phosphokinase
<i>Uroloġija</i>	Kreġatinina għolja, insuffiċjenza renali

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

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

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi b'zidovudine

Anemija, newtropsenja u lewkopenja seħhew aktar spiss b'doża għolja (1,200-1,500 mg kuljum) u f'pazjenti bil-disturbja ta' HIV avanzata (speċjalment meta jkun hemm riżerva batuta ta' mudullun fl-għadam qabel tibda l-kura) u partikolarment f'pazjenti b'għadd ta' ċelluli CD4 inqas minn 100/mm³. Tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-terapija jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.4). L-anemija tista' toħloq il-ħtieġa ta' trasfużjonijiet.

L-inċidenza ta' newtropsenja ždiedet ukoll f'dawk il-pazjenti li l-għadd tan-newtrofil, il-livelli ta' emoglobina u l-livelli ta' vitamina B₁₂ fis-serum tagħhom kienu baxxi meta bdew it-terapija b' zidovudine.

Aċidoži lattika

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

Lipoatrofija

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

Parametri metabolici

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

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

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

Ostejonekrozi

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9. Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva ta' Trizivir hija limitata. L-ebda sintomi jew sinjali speċifiċi ma ġew identifikati wara xi doża eċċessiva akuta ta' abacavir, zidovudine jew lamivudine barra minn dawk elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1. Propjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

Reżistenza in vitro

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

Iżolati ta' l-HIV reżistenti għal abacavir ġew magħżula *in vitro* u ġew assoċjati ma bidliet genotipiċi speċifiċi f'*RT codon region* (codons M 184V, K65R, L74V, u Y115F). Reżistenza anti-virali għal abacavir tiżviluppa relattivament bil-mod *in vitro*, u tkun teħtieġ mutazzjonijiet multipli biex tilhaq zieda klinikament rilevanti fl-EC₅₀ fuq il-virus tip selvaġġ.

Resistenza in vivo (pazjenti li qatt ma ngħatalhom kura)

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

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

1. Numru ta' suġġetti b' ≥ 1 TAM.

TAMs jistgħu ikunu magħżula meta analogi ta' *thymidine* ikollhom x'jaqsmu ma' abacavir. F'meta-analiżi ta' sitt studji kliniċi, it-TAMs ma kienux magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir mingħajr zidovudine (0/127), imma kienu magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir u l-analogu ta' thymidine zidovudine (22/86, 26 %). Barra minn hekk, tnaqqset is-selezzjoni ta' L74V u K65R meta ingħataw flimkien ma' ZDV (K65R: mingħajr ZDV: 13/127, 10 %; ma' ZDV: 1/86, 1 %; L74V: mingħajr ZDV: 51/127, 40 % ma' ZDV: 2/86, 2 %).

Resistenza in vivo (Pazjenti b'esperjenza ta' kura)

Il-varjanti ta' M184V jew M184I issibhom f'pazjenti nfettati bl-HIV-1 li jingħataw trattament antiretrovirali li fih lamivudine u jagħmlu reżistenza ta' livell għoli għal lamivudine. Data *in vitro* għandha t-tendenza li turi li l-kontinwazzjoni ta' lamivudine f'sistema ta' kura antiretrovirali minkejja li l-iżvilupp ta' M184V jista' jipprovi attivita' antiretrovirali residwa (li tista' tigi minhabba li l-virus ma jibqax jiffunzjona sewwa). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hijiex stabbilita. Ċertament, id-data klinika disponibbli hija limitata ħafna u ma tħallix li ssir konklużzjoni ta' min joqgħod fuqha fil-qasam. F'kull ċirkostanza, huwa dejjem preferibbli li jinbdew NRTI suxxettibli għal terapija regolari b'lamivudine. Għaldaqstant, għandha tigi kkunsidrata terapija regolari b'lamivudine minkejja li titfaċċa mutazzjoni ta' M184V biss fejn l-ebda NRTI attivi oħra ma' jkunu disponibbli. B'mod simili, il-presenza ta' TAMs tikkawża reżistenza għal ZDV.

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

Mutazzjoni tal-linja bażi ta' Reverse Transcriptase	4 Ġimgha (n = 166)		
	n	Bidla Medjana vRNA (\log_{10} c/mL)	Persentaġġ b' <400 copies/mL vRNA
Xejn	15	-0.96	40%
M184V waħdu	75	-0.74	64%
Kull mutazzjoni ta' NRTI waħda	82	-0.72	65%
Kull żewġ mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	22	-0.82	32%
Kull tlett mutazzjonijiet	19	-0.30	5%

assocjati ma' NRTI			
4 jew aktar mutazzjonijiet assocjati ma' NRTI	28	-0.07	11%

Reżistenza fenotipika u cross-resistance

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

ACTG5095 kien studju kliniku kkontrollat ta' placebo wiehed meħud bl-addoċċ, fejn la tabib u lanqas il-pazjent ma jkun jaf x'qiegħed jingħata, li sar f'1147 adult infettat bl-HIV-1 li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali, fejn tqabblu 3 reġimenti: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versu ZDV/3TC/EFV versu ZDV/3TC/ABC. Wara li ġew segwiti għall-perijodu medjan ta' 32 ġimgha, it-terapija triplika bit-tlett nukleosidi ZDV/3TC/ABC instabet li kienet inferjuri viroloġikament għaż-żewġ friegħi l-oħra irrispettivament mill-piż virali tal-linja bażi ($< \text{jew} > 100,000$ kopja kull mL), b'26 % tas-suġġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC, 16 % fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV u 13% fuq il-fergħa ta' erbgħa mediċini li kienu kklassifikati bħala falliment viroloġiku (HIV RNA > 200 kopji kull mL). Fit-48 ġimgha il-proporzjon ta' suġġetti b'HIV RNA < 50 kopja kull mL kienu 63 %, 80 % u 86 % għall-fergħat ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV u ZDV/3TC/ABC/EFV rispettivament. Il-Bord ta' Data fuq Osservazzjoni ta' Sigurta' għall-istudju waqqaf il-fergħa ZDV/3TC/ABC f'dan iż-żmien fuq bażi ta' proporzjon aktar għoli ta' pazjenti b'falliment viroloġiku. Il-fergħat l-oħra komplew bl-addoċċ. Wara li ġew segwiti għall-perijodu medjan ta' 144 ġimgha, 25 % tas-suġġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC/EFV u 26 % fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV ġew ikklassifikati

li kellhom falliment viroloġiku. Ma kienx hemm differenza kbira fiż-żmien għall-ewwel falliment viroloġiku ($p=0.73$ test *log-rank*) bejn iż-żewġ fergħat. F'dan l-istudju, iż-żieda ta' ABC ma' ZDV/3TC/EFV ma zieditx b'hafna l-effiċjenza.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Falliment viroloġiku HIV RNA>200 kopja/mL	32 ġimgħa	26 %	16 %	13 %
	144 ġimgħa	-	26 %	25 %
Suċċess viroloġiku (48ġimgħa HIV RNA <50kopja/mL)		63 %	80 %	86 %

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

S'issa għad m'hawnx data dwar l-użu ta Trizivir f'pazjenti li qabel kienu għaddew minn kura qawwija, pazjenti li fuqhom terapiji oħra ma ħadmux jew pazjenti b'mard avanzat (ċelluli CD4 < 50 ċelluli/mm³).

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

Sa lllum m'hawnx data biżżejjed dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Trizivir meta jingħata flimkien ma' NNRTIs jew PIs.

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

Studju ta' bioekwivalenza qabbel Trizivir ma' 300 mg abacavir, 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudinemeħuda flimkien. L-effett ta' l-ikel fuq ir-rata u s-somma ta' assorbiment ġie studjat ukoll. Trizivir irriżulta li kien bioekwivalenti għal 300 mg abacavir, 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudine mogħtija bħala pilloli separati għall-AUC₀ u C_{max}. L-ikel naqqas ir-rata ta' assorbiment ta' Trizivir (tnaqqis żgħir C_{max} (medja 18-32) u zieda t_{max} (madwar siegħa), iżda mhux it-totalita' ta' l-assorbiment (AUC₀)). Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament

rilevanti u l-ebda restrizzjonijiet ta' ikel m'huma rakkomandati għal meta jingħata Trizivir.

B'doża terapewtika (pillola waħda ta' Trizivir darbtejn kuljum) fil-pazjenti, il-medja ta' C_{max} fi stat stabbli ta' abacavir, lamivudine u zidovudine fil-plażma huma 3.49 $\mu\text{g/mL}$ (45%), 1.33 $\mu\text{g/mL}$ (33 %), u 1.56 $\mu\text{g/mL}$ (83 %) rispettivament. L-istess valuri għall- C_{min} ma setgħux ikunu stabbiliti għal abacavir u huma 0.14 $\mu\text{g/mL}$ (70 %) għal lamivudine u 0.01 $\mu\text{g/mL}$ (64 %) għal zidovudine. Il-medja (CV) ta' AUC għal abacavir, lamivudine u zidovudine fuq intervall ta' 12-il siegħa huma 6.39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (31 %), 5.73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (31 %) u 1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (47 %), rispettivament.

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

Distribuzzjoni

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

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

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Abacavir hu prinċipalmet metabolizzat mill-fwied bejn wieħed u ieħor b'2 % tad-doża mogħtija

toħroġ mill-kliewi, bħala tahlita mhux mibdul. Il-passaġġi ewlenin ta' metabolizmu fil-bniedem huma b'alkoħol *dehydrogenase* u bi glukurindazzjoni biex jipproduċu il-5'-aċidu *carboxylic* u l-5'-glukuronid li jkopru madwar 66 % tad-doża mneħħija fl-awrina.

Eliminazzjoni

Il-ħin li ġie osservat biex il-livell ta' tneħħija ta' lamivudine jinżel bin-nofs hu minn 18 sa 19 siegħat. Il-medja ta' tneħħija sistemika ta' lamivudine hi ta' madwar 0.32 l/h/kg waqt li l-aktar tneħħija tkun mill-kliewi (> 70 %) permezz tas-sistema ta' trasport katjonika. Studji f'pazjenti bi ħsara fil-kliewi juru li t-tneħħija ta' lamivudine tiġi affettwata minn funzjonament ħażin tal-kliewi. Tnaqqis tad-doża jkun meħtieġ f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ≤ 30 mL/min (ara t-taqsima 4.2).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-fwied

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

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Minn studji dwar l-ġhoti ta' zidovudine mill-vina, irriżulta li l-ħin medju biex il-livell ta' plazma terminali jinżel bin-nofs kien ta' 1.1 siegħat u t-tneħħija medja sistemika kien ta' 1.6 l/h/kg. Tneħħija ta' zidovudine mill-kliewi ġiet stmata li kienet 0.34 l/h/kg, li tindika filtrazzjoni

glomerulari u tiġmiġh tubulari attiv mill-kliewi. Il-konċentrazzjonijiet ta' zidovudine jiżdienu f'pazjenti b'indeboliment avanzat tal-kliewi.

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

Billi jista' jkun hemm ħtieġa għal aġġustament fid-doża hu rakkomandat li preparazzjonijiet separati ta' abacavir, lamivudine u zidovudine jingħataw lil pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija ta' kreatinina ≤ 30 mL/min). Trizivir m'għandux jingħata lil pazjenti b'disturbi tal-kliewi fl-aħħar stadju tiegħu. (ara t-taqsim 4.3).

Anzjani

Għad m'hawnx data farmakokinetika dwar pazjenti ta' l fuq minn 65 sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

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

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

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

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

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' abacavir, lamivudine u zidovudine flimkien għad ma ġiex ittestjat. Fi studji mill-ħalq fit-tul dwar karċinoġeniċità b'zidovudine fi ġrieden u firien, ġew osservati tumuri epiteljali fil-vagina li damu ma' jidhru. Studju ta' karċinoġenecita ta' ġol-vagina li sar wara

ikkonferma l-ipotezi li t-tumuri fil-vaġina kienu riżultat ta' esponiment fit-tul ta' l-epitelju tal-vaġina tal-ġrieden għal koncentrazzjonijiet għolja ta' zidovudine mhux metabolizzat fl-awrina. Ma ġewx osservat tumuri oħra konnessi ma' zidovudine f'xi wieħed miż-żewġ sessi ta' l-ispeċi.

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

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

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

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

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

Tossiċità minn doži ripetuti

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

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

Tossikoloġija riproduttiva

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

Zidovudine kellu l-istess effett fiż-żewġ speċi, iżda biss b'esponimenti sistemici għolja ħafna.

F'doži tossiċi f'maternita', zidovudine mogħti lil ġrieden waqt *organogenesis* irriżulta f'żieda ta' inċidenza ta' deformazzjonijiet, iżda ma' dehrux sinjali ta' anormalitajiet fil-fetu meta ngħataw doži iżgħar.

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

Studju dwar fertilita' fil-ġurdien wera li abacavir ma kellu ebda effett fuq il-fertilita' tar-raġel jew tal-mara. Bl-istess mod, la lamivudine u l-anqas zidovudine ma kellhom xi effett fuq fertilita'. Zidovudine ma deherx li kellu xi effett fuq in-numri fl-isperma, fuq il-morfologija u l-motilita' ta' l-isperma fil-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-Pillola:

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

Kisja tal-Pillola:

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

6.2. Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżnux f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

6.6. Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott

għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/00/156/002 – Pakkett b'folji blister tal-PCTFE/PVC-Al (60 Pillola)
EU/1/00/156/003 – Pakkett flixxun (60 Pillola)
EU/1/00/156/004 – Pakkett b'folji blister tal-PVC/PCTFE/PVC-Al/Karta(60 Pillola)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta 'Dicembru 2000

Data tal-aħhar tiġdid: 29 ta 'Novembru 2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Il-Polonja

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

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskjujiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKETT TA' BARRA

PAKKETT B'FOLJI x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

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

“ **Igbed hawn** ” (imwaħħal mal-Karta ta' Twissija)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trizivir

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC:

SN:

NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

ViiV Healthcare BV L-Olanda

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

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

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/00/156//003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

trizivir

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC:

SN:

NN:

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN x 60 PILLOLA MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/00/156/003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

NAHA 1

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

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

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

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

(ara wara tal-karta)

NAHA 2

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

Tabib:.....

Tel:

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

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

IMPORTANTI – Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Trizivir u għalxiex jintuża

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

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

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

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

2 X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trizivir

Tihux Trizivir:

- jekk inti **allergiku** (*tbat minn xi sensitività eċċessiva*) għal abacavir (jew għal xi mediċina oħra li jkun fiha abacavir – **Kivexa, Triumeq** jew **Ziagen**), lamivudine jew zidovudine, jew xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (*elenkatifis-Sezzjoni 6*)

Aqra sew l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4.

- jekk għandek xi **problemi serji fil-kliewi**
- jekk għandek **għadd baxx hafna ta' ċelluli tad-demem homor** (*anemija*) jew **għadd baxx hafna ta' ċelluli tad-demem bojod** (*newtropenja*).

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li xi wiehed minn dawn japplika għalik.

Oqgħod attent hafna bi Trizivir

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

- jekk għandek mard moderat jew sever tal-fwied
- jekk qatt kellek xi **mard tal-fwied**, li jinkludi epatite B jew Ċ (twaqqafx Trizivir jekk għandek infezzjoni b'epatite B mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, għaliex l-epatite tista' terga' taqbddek.)
- jekk serjament għandek **piż żejjed** (speċjalment jekk inti mara)

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tuża Trizivir jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik. Jista' jkollok bżonn *check-ups* oħra, li jinkludu testijiet tad-demem, waqt li tkun qed tiehu l-mediċina tiegħek. **Ara Sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.**

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal abacavir

Anke pazjenti li ma għandhomx il-gene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja). **Aqra b'attenzjoni l-informazzjoni kollha dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva fis-Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok avvenimenti kardjovaskulari.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi kardjovaskulari, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard ieħor li jista' jżid ir-riskju ta' mard kardjovaskulari bħal pressjoni tad-demem għolja, jew dijabete. Tieqafx tiehu Trizivir sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

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

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

Mediċini oħra u Trizivir

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċina oħra, inkużi mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li tkun xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu mediċina ġdida waqt li tkun qed tiehu Trizivir.

Dawn il-mediċini m'għandhomx jittiehdu ma' Trizivir

- stavudine jew emtricitabine, biex jikkuraw **infezzjoni b'HIV**
- prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine, li jintużaw biex jikkuraw **infezzjoni bl-HIV jew infezzjoni tal-epatite B**
- ribavirin, jew injezzjonijiet ta' ganciclovir, biex jikkuraw **infezzjonijiet b'vajrus**.
- doži għolja ta' **co-trimoxazole**, antibijotiku
- cladribine, użata biex tikkura **l-lewkimja taċ-ċelluli ċiljati**

Ghid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu kura b'xi wiehed minn dawn.

Xi mediċini jistgħu iżidu ċ-ċans li jkollok effetti sekondarji, jew iġaghlu effetti sekondarji imorru għall-agħar

Dawn jinkludu:

- sodium valproate, biex jikkuraw **l-aċċessjonijiet**
- interferon, biex jikkuraw **infezzjonijiet b'vajrus**
- pyrimethamine, biex jikkura **l-malarja** u infezzjonijiet oħra b'parasiti
- dapstone, biex jipprevjeni **l-pnemownja** u tikkura infezzjonijiet fil-ġilda
- fluconazole jew flucytosine, biex tikkura **infezzjonijiet b'fungus bħal candida**.
- Pentamidine jew atovaquone, biex jikkura infezzjonijiet b'parasiti bħal pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP)
- amphotericin jew co-trimoxazole, biex jikkuraw **infezzjonijiet b'mikrobi u fungus**
- probenecid, biex jikkura **l-gotta** u kundizzjonijiet oħra simili, u mogħtija ma' xi antibijotiċi biex jagħmluhom aktar effettivi
- **methadone**, li jintuża bħala **sostitut ta' l-eroina**.
- vincristine, vinblastine jew doxorubicin, biex jikkuraw **il-kanċer**.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn.

Xi mediċini jistgħu ma jaqblux ma' Trizivir

Dawn jinkludu:

- **clarithromycin**, antibijotiku
Jekk qed tiehu clarithromycin, hu d-doża tiegħek sagħtejn qabel jew wara li tkun ħadt Trizivir.

- **phenytoin**, biex tikkura **l-epilessija**

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu phenytoin. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak waqt li tkun qed tiehu Trizivir

- mediċini (normalment liwkidi) li fihom **sorbitol u alkohol taz-zokkor ieħor** (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu regolarment.

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn.

- **riociguat**, għat-trattament ta' **pressjoni għolja fid-demm fil-važi** (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demm mill-qalb għall-pulmun.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqas id-doża tiegħek ta' riociguat, peress li abacavir jista' jżid il-livelli fid-demm ta' riociguat.

Methadone u Trizivir

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

Tqala

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

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

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Trizivir jista' jgħaddi wkoll fil-halib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Informazzjoni importanti dwar xi whud mill-ingredjenti l-oħra tal-pilloli Trizivir.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Trizivir

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

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

Kemm tiehu

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

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

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

Jekk tiehu Trizivir aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Trizivir

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

Hu importanti li tiehu Trizivir regolarment, għax jekk dan ma tagħmlux jista' ma jibqax effettiv kontra l-infezzjoni tal-HIV, u jista' jiżdiedlek ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Jekk tiegħaf tiehu Trizivir

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

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

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

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

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

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala sensitività eċċessiva. Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva dehru aktar ta' spiss f'persuni li jkunu qed jieħdu mediċini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kwalunkwe persuna li qed tieġu Trizivir tista' tiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal abacavir, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk il-persuna tkompli tieġu Trizivir.

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

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

X'inhuma s-sintomi?

L-aktar sintomi komuni huma:

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

Sintomi komuni oħra huma:

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

Sintomi oħra jinkludu:

Uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli, nefha fl-għonq, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fil-grizmejn, sogħla, uġiġħ ta' rasta' kultant, infjammazzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*), ulċeri fil-ħalq, pressjoni baxxa tad-dem, tmemnim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn.

Meta jiġru dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jibdew f'kull fażi ta' trattament bi Trizivir, imma hija aktar komuni fl-ewwel 6 gimgħat ta' kura.

Ikkuntatja lit-tabib tieghek minnufih:

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

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

Jekk waqaft tiehu Trizivir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji komuni hafna

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

- uġigh ta' ras,
- tqallih (nawseja)

Effetti sekondarji komuni

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

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

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

- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi (anemija) jew ċelluli bojod tad-demmi (newtropenja jew lewkopenja)
- zieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied
- zieda fil-livelli ta' bilirubina (sustanza prodotta fil-fwied) li tista' tagħmiliek il-ġilda tiegħek tidher safra

Effetti sekondarji mhux komuni

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

- tħossok bla nifs
- gass (tħossok minfuħ)
- ħakk
- debolezza fil-muskoli

Effetti sekondarji mhux komuni li jista' jidher fit-testijiet tad-demmi huwa:

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

Effetti sekondarji rari

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

- disturbi tal-fwied, bħal suffejra, nefħa fil-fwied jew xaħam fil-fwied, fjamazzjoni (epatite)
- aċidozi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demmi, ara s-sezzjoni l-oħra, 'Effetti sekondarji oħra possibbli ta' Trizivir
- fjamazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- uġiġh fis-sider; mard tal-muskolu tal-qalb (kardjomijopatija)
- aċċessjonijiet (konvulzjonijiet)
- tħossok imdejjaq jew ansjuż, ma tkunx tista' tikkonċentra, tħossok sturdut
- indigistjoni, disturbi fit-togħma
- bidla fil-kulur ta' dwiefer tiegħek, il-ġilda tiegħek, jew il-ġilda fuq il-ġewwieni ta' ħalqek
- tħossok qisek għandek l-influenza – tkexkix ta' bard u għaraq

- sensazzjoni ta' tingiż fil-ġilda (labar taħt il-ġilda)
- sensazzjoni ta' debolezza fid-dirġajn u r-riġlejn
- tkissir tat-tessut tal-muskolu
- tneħħim
- tgħaddi l-urina aktar spiss
- jikber is-sider fl-irġiel

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

- zieda f'enzima tissejjah amylase
- falliment tal-mudullun li jipproduci ċelluli ġodda tad-demem ħomor (aplażja pura taċ-ċelluli ħomor tad-demem)

Effetti sekondarji rari hafna

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

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

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

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

- falliment tal-mudullun li jipproduci ċelluli ħomor jew bojod ġodda (aplastic anemia).

Jekk ikollok xi effetti sekondarji

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

Effetti sekondarji ohra possibli ta' Trizivir

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

Sintomi ta' infezzjoni u ta' infjammazzjoni

Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jerġgħu joħorġu

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

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

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

- palpitazzjonijiet (taħbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb) jew roġħda
- iperattività (nuqqas ta' sabar u moviment eċċessiv)
- dgħjufija li tibda fl-idejnu fis-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem

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

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel. Tiegħu medċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

L-aċidożi lattika hija effett sekondarju rari imma serju

Xi persuni li jieħdu Trizivir jiżviluppaw kundizzjoni li tissejjah aċidożi lattika, flimkien ma' fwied kbir.

L-aċidożi lattika hija kkawżata minn akumulazzjoni ta' aċidożi lattika fil-ġisem. Hija rari; jekk tiġri, il-bieċa l-kbira tiżviluppa wara xhur ta' kura. Tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, u tikkawża falliment fl-organi interni.

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

Sinjali ta' aċidożi lattika jinkludu:

- tħossok ma tiflaħx (nawseja), tkun ma tiflaħx (rimettar)
- uġiġh fl-istonku
- tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- telf tal-aptit, tnaqqis fil-piż
- nifs fil-fond, mgħaġġel u batut
- tnefnim jew debolezza fid-dirġajn u fir-riġlejn

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

Ara lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli.

Jista' jkollok problemi bl-għadam

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

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal hafna żmien
- jekk qegħdin jieħdu wkoll medċini anti-infjammatorji li jissejhu kortikosteroidi
- jekk qegħdin jixorbu alkoħol
- jekk is-sistema immuni tagħhom hija debolezi hafna
- jekk għandhom piż żejjed

Sinjali ta' ostejonekrozi jinkludu:

- eġħbusija fil-ġogi
- uġiġh (speċjalment fil-ġog tal-koxxa, l-irkoppa jew l-ispalla)
- diffikulta' biex tiċċaqlaq

Jekk tinnota wieħed minn dawn is-sintomi:

Għid lit-tabib tiegħek

Effetti oħra li jistgħu johorġu f' testijiet tad-demem

Trizivir jista' wkoll jikkawża:

- zieda fil-livelli ta' aċidu lattiku fid-demem, li f'okkażjonijiet rari tista twassal għal aċidozi lattika

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Trizivir

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Trizivir:

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

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

Kif jidher Trizivir u l-kontenut tal-pakkett:

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

Manifattur

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189 , 60-322 Poznan, II-Polonja

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare 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.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV Ltd
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIHVHIV 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

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

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

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

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal abacavir / lamivudine / zidovudine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar avvenimenti kardjovaskulari mil-letteratura fir -rigward ta' abacavir, li jinkludu mekkanizmu t'azzjoni plawsibbli, il-PRAC jikkunsidra li t-twissijiet u l-prekawżjonijiet għall-użu ta' prodotti li fihom abacavir iridu jiġu riveduti sabiex jirriflettu b'mod adegwat il-livell ta' informazzjoni disponibbli bħalissa dwar avvenimenti kardjovaskulari u skont il-linji gwida terapewtiċi kurrenti, fl-informazzjoni tal-prodott għandha tiġi inkluża wkoll rakkomandazzjoni li tiskoraġġixxi l-użu ta' prodotti li fihom abacavir f'pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti li fihom abacavir/ lamivudine/ zidovudine għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Wara li ġiet evalwata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-PRAC dwar il-konklużjonijiet u r-raġunijiet ingenerali għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal abacavir / lamivudine / zidovudine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom abacavir / lamivudine / zidovudine mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.