МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N015795/01-260218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

# ТРИЗИВИР® / TRIZIVIR®

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 300 мг + 150 мг**

**«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша**

## Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 260218 20___ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Группировочное наименование:** абакавир + ламивудин + зидовудин / abacavir + lamivudine + zidovudine. | **Международное непатентованное или группировочное наименование:** абакавир + зидовудин + ламивудин. |
| **СОСТАВ**<br>Каждая таблетка содержит: | **СОСТАВ**<br>Каждая таблетка содержит: |

| Наименование компонентов | Количество, мг |
|---|---|
| ***Ядро таблетки*** | |
| *Действующие вещества* | |
| Абакавира сульфат (в пересчете на абакавир) | 351,00 300,00 |
| Ламивудин | 150,00 |
| Зидовудин | 300,00 |
| *Вспомогательные вещества* | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 464,25 |
| Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А | 64,50 |
| Магния стеарат | 20,25 |
| Общая масса ядра таблетки | 1350,00 |
| ***Пленочная оболочка*** | |
| Опадрай зеленый | 21,0–35,0 |

| Наименование компонентов | Количество, мг |
|---|---|
| **Ядро таблетки** | |
| *Действующие вещества* | |
| Абакавира сульфат (в пересчете на абакавир) | 351,00 (300,00) |
| Зидовудин | 300,00 |
| Ламивудин | 150,00 |
| *Вспомогательные вещества* | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 464,25 |
| Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А | 64,50 |
| Магния стеарат | 20,25 |
| Общая масса ядра таблетки | 1350,00 |
| **Пленочная оболочка** | |
| Опадрай зеленый | 21,0–35,0 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Общая масса таблетки 1380,00<br><br>Состав пленочной оболочки (Опадрай зеленый):<br><br>**Наименование компонентов** / **Количество, мг**<br>Гипромеллоза 22,05<br>Титана диоксид 8,58<br>Полиэтиленгликоль 2,80<br>Индигокармин 1,12<br>Краситель железа оксид желтый 0,45 | Вода очищенная[1] q.s.<br>Общая масса таблетки 1380,00<br><br>Состав пленочной оболочки (Опадрай зеленый):<br><br>**Наименование компонентов** / **Количество, мг**<br>Гипромеллоза 22,05<br>Титана диоксид 8,58<br>Макрогол 2,80<br>Индигокармин 1,12<br>Железа оксид желтый 0,45<br><br>**Примечания**<br>1. Удаляется в процессе производства. |
| **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**<br><br>**Гиперчувствительность к абакавиру**<br><br>Применение препарата Тризивир® связано с риском развития РГЧ, характеризующейся появлением лихорадки и/или сыпи и другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. РГЧ может угрожать жизни и в редких случаях приводить к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск развития РГЧ к абакавиру значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Однако РГЧ к абакавиру были также отмечены с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.<br><br>*Следует придерживаться следующих правил:*<br><br>• Следует рассмотреть возможность проведения анализа на наличие аллеля HLA-B*5701 до начала терапии препаратом Тризивир®, а также до возобновления терапии препаратом Тризивир® у пациентов с неизвестным статусом в отношении аллеля | **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**<br><br>**Гиперчувствительность к абакавиру**<br><br>Применение препарата Тризивир® связано с риском развития РГЧ, характеризующейся появлением лихорадки и/или сыпи и другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. РГЧ может угрожать жизни и в редких случаях приводить к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск развития РГЧ к абакавиру значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Однако РГЧ к абакавиру были также отмечены с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.<br><br>*Следует придерживаться следующих правил:*<br><br>• Следует рассмотреть возможность проведения анализа на наличие аллеля HLA-B*5701 до начала терапии препаратом Тризивир®, а также до возобновления терапии препаратом Тризивир® у пациентов с неизвестным статусом в отношении аллеля |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| HLA-B*5701, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром. | HLA-B*5701, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром. |
| • Не рекомендовано применение препарата Тризивир® у пациентов с аллелем HLA-B*5701 или у пациентов с подозреваемой РГЧ к абакавиру во время применения любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир (например, препаратов Кивекса, Зиаген®), независимо от статуса в отношении HLA-B*5701. | • Не рекомендовано применение препарата Тризивир® у пациентов с аллелем HLA-B*5701 или у пациентов с подозреваемой РГЧ к абакавиру во время применения любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир (например, препаратов Кивекса, Зиаген®), независимо от статуса в отношении HLA-B*5701. |
| • Каждому пациенту следует напомнить о том, что необходимо ознакомиться с инструкцией по применению, вложенной в упаковку препарата Тризивир®. Также пациентам следует напомнить о том, что необходимо постоянно иметь при себе предупредительную карточку, прилагаемую к препарату. | • Каждому пациенту следует напомнить о том, что необходимо ознакомиться с инструкцией по применению, вложенной в упаковку препарата Тризивир®. Также пациентам следует напомнить о том, что необходимо постоянно иметь при себе предупредительную карточку, прилагаемую к препарату. |
| • У всех пациентов, получающих терапию препаратом Тризивир®, клинический диагноз подозреваемой РГЧ должен оставаться основой для принятия клинического решения. | • У всех пациентов, получающих терапию препаратом Тризивир®, клинический диагноз подозреваемой РГЧ должен оставаться основой для принятия клинического решения. |
| • **При подозрении на РГЧ терапия препаратом Тризивир® должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Тризивир® после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.** | • **При подозрении на РГЧ терапия препаратом Тризивир® должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Тризивир® после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.** |
| • Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости утилизировать остатки препарата Тризивир® во избежание возобновления приема абакавира. | • Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости утилизировать остатки препарата Тризивир® во избежание возобновления приема абакавира. |
| • **Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после** | • **Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **подозреваемой РГЧ к абакавиру может привести к быстрому возвращению симптомов, которые могут включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть, в течение нескольких часов.** | **подозреваемой РГЧ к абакавиру может привести к быстрому возвращению симптомов, которые могут включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть, в течение нескольких часов.** |
| • **При рассмотрении вопроса о возобновлении терапии абакавиром после прекращения лечения любым содержащим абакавир препаратом по любой причине должна быть установлена причина прекращения терапии вне зависимости от статуса пациента относительно аллеля HLA-B*5701. Если РГЧ не может быть исключена, нельзя возобновлять применение препарата Тризивир® или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (например, Кивекса, Зиаген®).** | • **При рассмотрении вопроса о возобновлении терапии абакавиром после прекращения лечения любым содержащим абакавир препаратом по любой причине должна быть установлена причина прекращения терапии вне зависимости от статуса пациента относительно аллеля HLA-B*5701. Если РГЧ не может быть исключена, нельзя возобновлять применение препарата Тризивир® или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (например, Кивекса, Зиаген®).** |
| • Если РГЧ исключена, возможно возобновление терапии препаратом Тризивир®. В редких случаях у пациентов, прекративших применение абакавира по причинам, отличным от симптомов РГЧ, также отмечалось развитие угрожающих жизни реакций в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития РГЧ при возобновлении терапии препаратом Тризивир® или любыми другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (например, препаратами Кивекса, Зиаген®), и о том, что возобновление терапии препаратом Тризивир® или любыми другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (например, препаратами Кивекса, Зиаген®), должно | • Если РГЧ исключена, возможно возобновление терапии препаратом Тризивир®. В редких случаях у пациентов, прекративших применение абакавира по причинам, отличным от симптомов РГЧ, также отмечалось развитие угрожающих жизни реакций в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития РГЧ при возобновлении терапии препаратом Тризивир® или любыми другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (например, препаратами Кивекса, Зиаген®), и о том, что возобновление терапии препаратом Тризивир® или любыми другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (например, препаратами Кивекса, Зиаген®), должно |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| осуществляться только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи. | осуществляться только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи. |
| *Клиническая картина РГЧ к абакавиру* | *Клиническая картина РГЧ к абакавиру* |
| РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появляются в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции — 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут возникнуть в любой момент проведения терапии**. | РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появляются в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции — 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут возникнуть в любой момент проведения терапии**. |
| Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь как часть синдрома. | Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь как часть синдрома. |
| Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита**. Если при появлении симптомов, связанных с РГЧ, лечение абакавиром продолжается, они становятся более выраженными и могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев эти симптомы исчезают после прекращения приема абакавира. | Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита**. Если при появлении симптомов, связанных с РГЧ, лечение абакавиром продолжается, они становятся более выраженными и могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев эти симптомы исчезают после прекращения приема абакавира. |
| **Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом** | **Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом** |
| Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин, принимаемыми как по отдельности, так и в | Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин, принимаемыми как по отдельности, так и в |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.<br><br>Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, отсутствие аппетита, быструю потерю веса неясной этиологии, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).<br><br>Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тризивир®, в особенности у пациентов с гепатомегалией, гепатитом или другими факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение некоторых лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой особую группу риска. При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (может проявляться гепатомегалией и стеатозом даже в отсутствие выраженного повышения активности трансаминаз), симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии, либо при быстром повышении активностей аминотрансфераз лечение препаратом Тризивир® необходимо приостановить.<br><br>**Митохондриальная дисфункция**<br><br>Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были | комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.<br><br>Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, отсутствие аппетита, быструю потерю веса неясной этиологии, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).<br><br>Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тризивир®, в особенности у пациентов с гепатомегалией, гепатитом или другими факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение некоторых лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой особую группу риска. При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (может проявляться гепатомегалией и стеатозом даже в отсутствие выраженного повышения активности трансаминаз), симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии, либо при быстром повышении активностей аминотрансфераз лечение препаратом Тризивир® необходимо приостановить.<br><br>**Митохондриальная дисфункция**<br><br>Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (повышенный тонус мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. | зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (повышенный тонус мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. |
| **Липоатрофия**<br><br>Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть обратимой лишь частично, и улучшение может наступить лишь через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии | **Липоатрофия**<br><br>Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть обратимой лишь частично, и улучшение может наступить лишь через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин (Комбивир®, Ретровир®), пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии по возможности следует перейти на альтернативный режим терапии. | зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин (Комбивир®, Ретровир®), пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии по возможности следует перейти на альтернативный режим терапии. |
| **Сывороточные липиды и глюкоза крови**<br>Концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями. | **Сывороточные липиды и глюкоза крови**<br>Концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями. |
| **Нежелательные реакции со стороны крови**<br>У пациентов, получающих лечение зидовудином, можно ожидать развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной по отношению к нейтропении). Чаще всего данные явления развиваются при применении более высоких доз зидовудина (от 1200 до 1500 мг/сутки), а также у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения, особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Нейтропения также чаще встречается у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и концентрация витамина $B_{12}$ в сыворотке крови были снижены до начала терапии зидовудином. Поэтому у пациентов, принимающих препарат Тризивир®, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели. | **Нежелательные реакции со стороны крови**<br>У пациентов, получающих лечение зидовудином, можно ожидать развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной по отношению к нейтропении). Чаще всего данные явления развиваются при применении более высоких доз зидовудина (от 1200 до 1500 мг/сутки), а также у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения, особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Нейтропения также чаще встречается у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и концентрация витамина $B_{12}$ в сыворотке крови были снижены до начала терапии зидовудином. Поэтому у пациентов, принимающих препарат Тризивир®, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Данные гематологические нарушения возникают обычно не ранее чем через 4–6 недель после начала терапии. Для пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов рекомендуется проведение анализа крови, по крайней мере, каждые две недели в течение первых трех месяцев терапии и впоследствии не реже одного раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции нежелательные реакции со стороны крови встречаются нечасто. В зависимости от общего состояния пациента анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1–3 месяца. | Данные гематологические нарушения возникают обычно не ранее чем через 4–6 недель после начала терапии. Для пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с наличием симптомов рекомендуется проведение анализа крови, по крайней мере, каждые две недели в течение первых трех месяцев терапии и впоследствии не реже одного раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции нежелательные реакции со стороны крови встречаются нечасто. В зависимости от общего состояния пациента анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1–3 месяца. |
| При развитии тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Тризивир®, а также у пациентов с уже существующим нарушением функции костного мозга, например, с концентрацией гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или числом нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$/л, может также потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку при применении препарата Тризивир® коррекция дозы невозможна, таким пациентам следует назначать зидовудин, абакавир и ламивудин в виде отдельных препаратов. | При развитии тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Тризивир®, а также у пациентов с уже существующим нарушением функции костного мозга, например, с концентрацией гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или числом нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$/л, может также потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку при применении препарата Тризивир® коррекция дозы невозможна, таким пациентам следует назначать зидовудин, абакавир и ламивудин в виде отдельных препаратов. |
| **Панкреатит**<br>У пациентов, получавших лечение абакавиром, ламивудином и зидовудином, были зарегистрированы редкие случаи панкреатита, однако неясно, обусловлены ли эти случаи действием лекарственных препаратов или являются следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических признаков, симптомов или отклонений лабораторных показателей, указывающих на панкреатит, лечение препаратом Тризивир® следует немедленно прекратить. | **Панкреатит**<br>У пациентов, получавших лечение абакавиром, ламивудином и зидовудином, были зарегистрированы редкие случаи панкреатита, однако неясно, обусловлены ли эти случаи действием лекарственных препаратов или являются следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических признаков, симптомов или отклонений лабораторных показателей, указывающих на панкреатит, лечение препаратом Тризивир® следует немедленно прекратить. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Заболевания печени**<br><br>Эффективность и безопасность препарата Тризивир® не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Тризивир® противопоказан пациентам с нарушением функции печени.<br><br>У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активный хронический гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.<br><br>Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск возникновения тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующей инструкцией по применению данных лекарственных препаратов.<br><br>При отмене препарата Тризивир® у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять вирусную нагрузку, так как возможен рецидив гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у | **Заболевания печени**<br><br>Эффективность и безопасность препарата Тризивир® не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Тризивир® противопоказан пациентам с нарушением функции печени.<br><br>У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активный хронический гепатит, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.<br><br>Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск возникновения тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующей инструкцией по применению данных лекарственных препаратов.<br><br>При отмене препарата Тризивир® у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять вирусную нагрузку, так как возможен рецидив гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| пациентов с декомпенсированным поражением печени. | пациентов с декомпенсированным поражением печени. |
| **Сопутствующий гепатит В** | **Сопутствующий гепатит В** |
| Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене ламивудина могут возникать клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены препарата Тризивир® у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В. | Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене ламивудина могут возникать клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены препарата Тризивир® у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В. |
| **Сопутствующий гепатит С** | **Сопутствующий гепатит С** |
| При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином. Если зидовудин уже включен в схему комбинированной антиретровирусной терапии, следует рассмотреть возможность его замены. Это особенно важно для пациентов с наличием индуцированной зидовудином анемии в анамнезе. | При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином. Если зидовудин уже включен в схему комбинированной антиретровирусной терапии, следует рассмотреть возможность его замены. Это особенно важно для пациентов с наличием индуцированной зидовудином анемии в анамнезе. |
| **Синдром восстановления иммунитета** | **Синдром восстановления иммунитета** |
| У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных | У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может привести к усилению симптоматики или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. | оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может привести к усилению симптоматики или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. |
| Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение. | Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение. |
| **Оппортунистические инфекции** | **Оппортунистические инфекции** |
| Применение препарата Тризивир® или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний. | Применение препарата Тризивир® или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний. |
| **Остеонекроз** | **Остеонекроз** |
| Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего | Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. | встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. |
| **Передача ВИЧ-инфекции**<br><br>Пациентов следует предупредить о том, что не доказано предотвращение риска передачи ВИЧ другим лицам при половых контактах или при контакте с инфицированной кровью при применении современной антиретровирусной терапии, в том числе препаратом Тризивир®, поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности. | **Передача ВИЧ-инфекции**<br><br>Пациентов следует предупредить о том, что не доказано предотвращение риска передачи ВИЧ другим лицам при половых контактах или при контакте с инфицированной кровью при применении современной антиретровирусной терапии, в том числе препаратом Тризивир®, поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности. |
| **Инфаркт миокарда**<br><br>В результате проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования с целью изучения частоты возникновения инфаркта миокарда у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, выявлена связь предшествующего приема абакавира в течение 6 месяцев с повышенным риском развития инфаркта миокарда. По данным обобщенного анализа клинических исследований, спонсором которых являлась компания ГлаксоСмитКляйн, не наблюдалось повышения риска развития инфаркта миокарда, связанного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциальное повышение риска, неизвестны. В общем, доступные данные, полученные в наблюдаемых когортах и в ходе контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь между | **Инфаркт миокарда**<br><br>В результате проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования с целью изучения частоты возникновения инфаркта миокарда у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, выявлена связь предшествующего приема абакавира в течение 6 месяцев с повышенным риском развития инфаркта миокарда. По данным обобщенного анализа клинических исследований, спонсором которых являлась компания ГлаксоСмитКляйн, не наблюдалось повышения риска развития инфаркта миокарда, связанного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциальное повышение риска, неизвестны. В общем, доступные данные, полученные в наблюдаемых когортах и в ходе контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь между |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| терапией абакавиром и риском инфаркта миокарда. | терапией абакавиром и риском инфаркта миокарда. |
| Тем не менее, с осторожностью следует назначать антиретровирусную терапию, включая препараты, содержащие абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ишемической болезни сердца. Необходимо принятие всех мер для минимизации всех факторов риска, поддающихся коррекции (таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение). | Тем не менее, с осторожностью следует назначать антиретровирусную терапию, включая препараты, содержащие абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ишемической болезни сердца. Необходимо принятие всех мер для минимизации всех факторов риска, поддающихся коррекции (таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение). |
| **Сопутствующее лечение** | **Сопутствующее лечение** |
| Пациентов следует предостеречь относительно одновременного самостоятельного применения лекарственных препаратов. | Пациентов следует предостеречь относительно одновременного самостоятельного применения лекарственных препаратов. |
| **Коррекция дозы** | **Коррекция дозы** |
| При необходимости коррекции дозы следует применять отдельные препараты абакавира, ламивудина и зидовудина. В таких случаях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению каждого из этих препаратов. | При необходимости коррекции дозы следует применять отдельные препараты абакавира, ламивудина и зидовудина. В таких случаях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению каждого из этих препаратов. |
| **Применение с другими антиретровирусными препаратами** | **Применение с другими антиретровирусными препаратами** |
| В настоящее время недостаточно данных по эффективности и безопасности одновременного применения препарата Тризивир® с ННИОТ и ИП. | В настоящее время недостаточно данных по эффективности и безопасности одновременного применения препарата Тризивир® с ННИОТ и ИП. |
| Препарат Тризивир® не следует применять с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин. | Препарат Тризивир® не следует применять с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин. |
| Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина. | Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина. |
| Применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется. | Применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется. |
| На внутреннем клапане картонной пачки на русском языке напечатана | На внутреннем клапане картонной пачки на русском языке напечатана |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| предупредительная карточка для пациентов с информацией о реакциях гиперчувствительности: | предупредительная карточка для пациентов с информацией о реакциях гиперчувствительности: |
| ***Предупредительная карточка для пациента***<br><br>**Внимание!**<br><br>**Тризивир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**<br><br>**абакавир + ламивудин + зидовудин**<br><br>**Всегда носите с собой эту карточку**<br><br>Поскольку препарат Тризивир® содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих Тризивир®, может развиться реакция гиперчувствительности (серьезная аллергическая реакция), нередко угрожающая жизни, если не отменить препарат. **НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К СВОЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ за консультацией по поводу возможности дальнейшего приема препарата Тризивир®, в случае, если:**<br><br>**1) у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ**<br><br>**2) у Вас появился один или более симптомов из как минимум двух перечисленных ниже групп:**<br><br>- лихорадка;<br><br>- одышка, боль в горле или кашель;<br><br>- тошнота или рвота, боль в животе, диарея;<br><br>- повышенная утомляемость, болевые ощущения или общее недомогание.<br><br>Если Вы прекратили прием препарата Тризивир® в результате этой реакции, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ** препарат Тризивир® или любой другой препарат, содержащий | ***Предупредительная карточка для пациента***<br><br>**Внимание!**<br><br>**Тризивир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**<br><br>**абакавир + зидовудин + ламивудин**<br><br>**Всегда носите с собой эту карточку**<br><br>Поскольку препарат Тризивир® содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих Тризивир®, может развиться реакция гиперчувствительности (серьезная аллергическая реакция), нередко угрожающая жизни, если не отменить препарат. **НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К СВОЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ за консультацией по поводу возможности дальнейшего приема препарата Тризивир®, в случае, если:**<br><br>**1) у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ**<br><br>**2) у Вас появился один или более симптомов из как минимум двух перечисленных ниже групп:**<br><br>- лихорадка;<br><br>- одышка, боль в горле или кашель;<br><br>- тошнота или рвота, боль в животе, диарея;<br><br>- повышенная утомляемость, болевые ощущения или общее недомогание.<br><br>Если Вы прекратили прием препарата Тризивир® в результате этой реакции, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ** препарат Тризивир® или любой другой препарат, содержащий |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| абакавир (Зиаген®, Кивекса), так как это немедленно может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти. | абакавир (Зиаген®, Кивекса), так как это немедленно может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти. |
| **ФОРМА ВЫПУСКА**<br>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 150 мг + 300 мг.<br>*Для «Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания:* по 10 таблеток в блистер из ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/фольга. По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.<br>*Для «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша:* по 12 таблеток в блистер из ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/фольга или ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/ПВХ/фольга или ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/ПВХ/фольга с защитой от детей. По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. | **ФОРМА ВЫПУСКА**<br>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 300 мг + 150 мг.<br>По 12 таблеток в блистер из ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/фольги или ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/ПВХ/фольги или ПВХ/Аклар® (ПХТФЭ)/ПВХ/фольги с защитой от вскрытия детьми. По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению и отрывной предупредительной карточкой для пациента с информацией о реакциях гиперчувствительности в картонную пачку. |
| **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited<br>Прайори стрит, Вэа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom<br>ИЛИ<br>«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.<br>ул. Грюнвальдска, 189, 60-322, г. Познань, Польша / ul. Grunwaldzka, 189, 60-322, Poznan, Poland | **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>**Производитель готовой лекарственной формы**<br>«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited<br>Прайори стрит, Вэа, Хертфордшир SG12 0DJ, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom<br>ИЛИ<br>«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.<br>ул. Грюнвальдска 189, 60-322, г. Познань, Польша / ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Poland |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | **Выпускающий контроль качества**<br>«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.<br>ул. Грюнвальдска 189, 60-322, г. Познань, Польша / ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Poland |
| **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**<br>«ВиивВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited<br>980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс, TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom<br>**За дополнительной информацией обращаться:**<br>ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»<br>121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5<br>Бизнес-Парк «Крылатские холмы»<br>Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04 | **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**<br>«ВиивВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited<br>980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс, TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom<br>**За дополнительной информацией обращаться:**<br>ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»<br>121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5<br>Бизнес-Парк «Крылатские холмы»<br>Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04 |

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Орлова О.А.