УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «12» ноября 2021г.
№ N044732

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тризивир®

Международное непатентованное название

нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные
препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации. Зидовудин,
ламивудин и абакавир.

Код АТХ J05AR04

Показания к применению

- лечение ВИЧ-инфекции у взрослых.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к препарату Тризивир® или любому активному (абакавиру, ламивудину или зидовудину) или вспомогательному компоненту препарата
- печеночная недостаточность, цирроз печени
- терминальная стадия почечной недостаточности
- нейтропения ($<0.75 \times 10^9/\text{л}$), снижение содержания гемоглобина ($<75 \text{ г/л}$ или 4.65 ммоль/л)
- детский и подростковый возраст до 18 лет

– беременность.

Необходимые меры предосторожности при применении

Абакавир связан с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами полиорганного поражения. Некоторые реакции гиперчувствительности были опасными для жизни и привели к летальному исходу, несмотря на принятые меры предосторожности.

Исследования показали, что носительство аллели HLA-B*5701 связано со значительным увеличением риска реакции гиперчувствительности на абакавир. Однако РГЧ могут развиваться с меньшей частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Поэтому до начала лечения абакавиром необходимо строго придерживаться следующих принципов:

- скрининг на наличие аллели HLA-B*5701 у пациентов должен быть проведен и задокументирован до начала лечения
- лечение препаратом Тризивир[®] никогда не следует начинать у пациентов с положительным статусом HLA-B*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом HLA-B*5701, у которых ранее было подозрение на РГЧ к абакавиру на фоне лечения, включающего абакавир (например, Зиаген, Кивекса, Триумек)
- в случае подозрения на возникновение РГЧ необходимо незамедлительно прекратить лечение препаратом Тризивир[®], даже при отсутствии аллеля HLA B*5701. Задержка прекращения лечения препаратом Тризивир[®] после возникновения реакции гиперчувствительности может привести к развитию немедленной и угрожающей жизни реакции.
- после прекращения лечения препаратом Тризивир[®] по причине подозрения на развитие РГЧ **никогда не следует возобновлять лечение препаратом Тризивир[®] или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир** (напр. Кивекса, Зиагент, Триумек)
- возобновление терапии препаратами, содержащими абакавир, после подозрения на РГЧ к абакавиру может привести к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив может протекать более тяжело, чем начальное проявление, и может включать **угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход.**
- во избежание самостоятельного возобновления терапии препаратом Тризивир[®] после развития реакций гиперчувствительности пациенту следует вернуть оставшиеся таблетки врачу.

Клиническое описание РГЧ на абакавир

Реакция гиперчувствительности на абакавир была хорошо описана во время клинических испытаний и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых 6 недель

(медиана времени до наступления 11 дней) от начала приема абакавира, хотя эти реакции могут появиться на любом этапе лечения.

Почти у всех пациентов, у которых возникают реакции гиперчувствительности на абакавир, наблюдается повышение температуры тела и/или появление сыпи. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались как часть реакции гиперчувствительности на абакавир, подробно описаны в разделе «*Описание отдельных побочных реакций*», в том числе респираторные и желудочно-кишечные симптомы. Важно отметить, что такие симптомы могут привести к неправильной диагностике реакции гиперчувствительности как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерит.

Данные симптомы обычно исчезают после прекращения приема абакавира. Возобновление приема абакавира после реакции гиперчувствительности приводит к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Возобновление РГЧ, как правило, проявляется более тяжело, чем первоначально, и может включать в себя опасную для жизни гипотензию и смерть. В случаях, если принято решение возобновить прием Тризивир[®], это должно быть сделано в условиях, когда медицинская помощь легко доступна.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином не наблюдалось. Поскольку в состав препарата Тризивир[®] входят три активных вещества, то лекарственные взаимодействия, которые встречаются у каждого из этих препаратов, сохраняются и у препарата Тризивир[®].

Абакавир метаболизируется при помощи ферментов UDP-глюкуронилтрансферазы (UGT) и алкогольдегидразы; совместный прием индукторов или ингибиторов UGT ферментов или в сочетании с составляющими, выделяющимися через алкогольдегидразу, может изменить воздействие абакавира. Зидовудин в основном метаболизируется при помощи UGT ферментов; совместный прием индукторов или ингибиторов UGT ферментов может изменить воздействие зидовудина. Ламивудин выводится через почки. Активная почечная секреция ламивудина в моче производится при помощи транспортёров органических анионов (ТОК); совместный прием ламивудина с ингибиторами транспортёров органических катионов может увеличить воздействие ламивудина.

Абакавир, ламивудин и зидовудин в значительной степени не метаболизируются при помощи ферментов цитохрома P₄₅₀ (таких, как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), а также они не ингибируют или не

активируют ферментную систему. Поэтому, маловероятно взаимодействие с антиретровирусными ингибиторами протеазы, нуклеозидными и другими медицинскими препаратами, метаболизируемыми крупными ферментами P₄₅₀.

Сообщалось об обострении анемии из-за рибавирина, если зидовудин используется как составная часть метода лечения ВИЧ, хотя точный механизм пока не объяснен. Сопутствующее использование рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска анемии. Если установлен риск появления анемии, необходимо уделить внимание замене зидовудина в комбинированном режиме антиретровирусной терапии. Это особенно важно для пациентов с опытом приема зидовудина, вызвавшего анемию.

Сочетание препарата Тризивир[®] с такими потенциально нефротоксичными и миелосупрессивными препаратами, как пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин В, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин или доксорубицин повышает риск развития побочных реакций на зидовудин. В случаях, когда такая совместная терапия необходима, повышенное внимание должно быть уделено наблюдению за функцией почек и показателями крови, при необходимости дозу препаратов следует уменьшить.

Сопутствующая антибактериальная и противовирусная терапия оппортунистических заболеваний препаратами ко-тримоксазола, пентамидин в виде аэрозоля, пириметамина и ацикловира в дозах, используемых для профилактики, не повышает частоту побочных реакций на зидовудин.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Не рекомендуется использование препарата Тризивир[®] у детей или подростков, в связи с недостаточностью клинических данных. У данной группы пациентов очень сложно идентифицировать симптомы гиперчувствительности.

Воспалительный синдром реактивации иммунитета (ВСРИ)

У ВИЧ-инфицированных пациентов с серьезным иммунодефицитом в начале антиретровирусной терапии (АРТ) воспалительная реакция на асимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции может вызвать ухудшение клинических симптомов сопутствующих заболеваний. Обычно в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ наблюдались цитомегаловирусный ринит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония.

Любые воспалительные симптомы должны своевременно выявляться, и при необходимости должна проводиться соответствующая противовоспалительная терапия. Аутоиммунные нарушения (полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб) также встречались при приеме препарата Тризивир[®], тем не менее, время приступов заболеваний довольно вариабельно и может наступить через много месяцев после начала терапии препаратом Тризивир[®].

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования показали связь между инфарктом миокарда и использованием абакавира. В основном исследовались пациенты, проходящие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное число случаев инфаркта миокарда и не исключают небольшое повышение риска. Общие имеющиеся данные, полученные от экспериментальных групп и рандомизированных исследований, показывают некоторую непоследовательность, поэтому не могут ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственной связи между лечением абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. До настоящего времени не существует единого установленного биологического механизма, чтобы объяснить возможное увеличение риска. При назначении Тризивира[®] необходимо принять меры, чтобы попытаться свести к минимуму все изменяемые факторы риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелое подавление иммунитета, высокий индекс массы тела), сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают ломоту и боль в суставах, тугоподвижность суставов и трудности при движении.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, применяющих препарат Тризивир[®] или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Передача инфекции

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ-инфекции половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными методическими рекомендациями..

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования показали связь между инфарктом миокарда и применением абакавира. В основном это были пациенты, имеющие опыт антиретровирусной терапии. Данные клинических испытаний показали ограниченное количество инфарктов миокарда и не могли исключить небольшое повышение риска. В целом доступные данные наблюдательных когорт и рандомизированных исследований показывают некоторую несогласованность, поэтому нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственную связь между лечением абакавиром и риском инфаркта миокарда. На сегодняшний день не существует установленного биологического механизма, объясняющего потенциальное повышение риска. При назначении Тризивир® следует предпринять меры, чтобы попытаться свести к минимуму все изменяемые факторы риска (например, курение, гипертензию и гиперлипидемию).

Применение сопутствующих препаратов

Пациент должен избегать приема дополнительных препаратов без информирования лечащего врача.

Корректирование дозы препарата

При необходимости корректирования дозы препарата Тризивир®, необходимо назначать абакавир, ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов. В данных случаях необходимо ознакомиться с инструкцией по применению каждого отдельного препарата.

Во время беременности или лактации

Безопасность использования препарата Тризивир® у беременных женщин не установлена. Вопрос о назначении препарата во время беременности должен рассматриваться только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода.

При принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо принять во внимание данные, полученные в ходе исследований *in vivo*, а также клинический опыт лечения беременных женщин. В данном случае использование беременными женщинами зидовудина с последующим лечением новорожденных показало уменьшение передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Нет данных по использованию препарата Тризивир® при беременности. Среднее количество данных по беременным женщинам, принимающим отдельные активные вещества абакавира, ламивудина и зидовудина в комбинации, не показывают мальформативную токсичность (более 300 результатов с первого триместра). Большое количество данных по беременным женщинам, принимающим ламивудин и зидовудин, не показали мальформативную токсичность (более 3000 результатов с первого триместра по каждому препарату, из которых свыше 2000 результатов

включают прием как ламивудина, так и зидовудина). Средний объем данных (более 600 результатов с первого триместра) не показывают мальформативную токсичность по абакавиру. На основании указанного среднего объема данных мальформативный риск для людей маловероятен. Активные ингредиенты препарата Тризивир® могут ингибировать клеточную репликацию ДНК, в одном исследовании *in vivo* зидовудин занял роль трансплацентарного канцерогена, а абакавир показал канцерогенные данные. Клиническая значимость данной информации неизвестна.

Для пациенток с сопутствующим гепатитом, которые проходили лечение ламивудином, содержащим медицинский препарат, такой как Тризивир®, и которые в последствии забеременели, необходимо рассмотреть возможность лечения гепатита при отказе от лечения ламивудином.

Абакавир также выделяется в человеческое грудное молоко матери.

На основе данных исследования более чем 200 пар матери/ребенка, получающих лечение от ВИЧ, концентрации сыворотки ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании матерями, получающими лечение от ВИЧ, очень низкие (<4% концентрации материнской сыворотки) и постепенно уменьшаются до неопределяемого уровня, когда грудные младенцы достигают 24- недельного возраста. Нет доступных данных о безопасности абакавира и ламивудина при лечении детей, которым менее трех месяцев.

После введения однократной дозы 200 мг зидовудина ВИЧ-инфицированным женщинам, средняя концентрация зидовудина была одинаковой в материнском молоке и сыворотке.

Матерям, зараженным ВИЧ-инфекцией, не рекомендуется грудное вскармливание новорожденных в любом случае, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Специальных исследований влияния зидовудина, ламивудина и абакавира на способность концентрации внимания при управлении автотранспортом/механизмами не проводилось. Маловероятно, что препарат будет негативно влиять на способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания, моторных или когнитивных навыков. Тем не менее, при оценке способности пациента концентрировать внимание следует учитывать его общее состояние, а также характер побочных эффектов, которые могут появиться на фоне приема препарата Тризивир®.

Митохондриальная дисфункция: аналоги из группы нуклеозидов и нуклеотидов были наглядно показаны *in vitro* и *in vivo*, чтобы показать разную степень повреждений митохондрий. Сообщалось о митохондриальной дисфункции у младенцев с отрицательным диагнозом

ВИЧ, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в период внутриутробного развития и/или в послеродовой период.

Молочнокислый ацидоз

При применении зидовудина сообщалось о молочнокислом ацидозе, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Клинические особенности, указывающие на развитие молочнокислого ацидоза, включают общую слабость, анорексию и внезапную необъяснимую потерю веса, потерю аппетита, желудочно-кишечные (тошнота, рвота и боль в животе) и дыхательные симптомы (одышка и учащенное дыхание) или неврологические симптомы (в том числе сниженная двигательная активность).

Молочнокислый ацидоз имеет высокий уровень смертности и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью. Молочнокислый ацидоз обычно возникает после нескольких месяцев лечения.

В случае появления клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза с признаками гепатита или без них (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз, даже при отсутствии повышения уровней трансаминаз) прием препарата Тризивир® следует прекратить.

С осторожностью следует назначать зидовудин любому пациенту (в частности, полным женщинам) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска, связанными с заболеваниями печени и жировой дистрофией печени (в том числе некоторые лекарственные препараты и алкоголь). В особую группу риска входят пациенты с сопутствующим гепатитом С и принимающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином.

Пациенты группы повышенного риска должны находиться под тщательным наблюдением.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия нуклеозидных и нуклеотидных аналогов.

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов; эти случаи преимущественно касались схем лечения, включающих зидовудин. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный

характер, в настоящее время неизвестно. Возможность наличия данных явлений следует рассматривать у каждого младенца, подвергнутого внутриутробному воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неизвестной этиологии, в частности, неврологических нарушений. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Вес и метаболические нарушения

Во время антиретровирусной терапии может отмечаться увеличение массы тела и повышение уровней липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть связаны со снижением контроля над заболеванием, или с образом жизни.

Существуют доказательства влияния проводимого лечения на уровни липидов, в то время как нет значимых доказательств влияния на массу тела.

Необходимо внимательно следить за уровнем липидов и глюкозы в крови. При необходимости проводят соответствующее лечение.

Липодистрофия

Лечение зидовудином связано с потерей подкожного жира, что связано с митохондриальной токсичностью. Частота и тяжесть липидистрофии связаны с кумулятивным воздействием. Такая потеря жира, которая наиболее видна на лице, конечностях и ягодицах, может быть необратимой при переходе на курс лечения без зидовудина. Пациентам следует регулярно оценивать свое состояние на наличие признаков липодистрофии при терапии зидовудином и зидовудин-содержащими препаратами (Комбивир[®] и Тризивир[®]). Нужно перейти на альтернативный курс лечения, если есть подозрение на развитие липодистрофии.

Побочные реакции со стороны органов кроветворения

Прием зидовудина, особенно в высоких дозах (1200-1500 мг/сутки), может вызвать развитие анемии, нейтропении и лейкопении у пациентов с признаками снижения функции костного мозга до начала лечения, особенно при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции. Необходимо внимательно наблюдать за показателями крови у пациентов на фоне приема препарата Тризивир[®].

Побочные реакции со стороны крови обычно развиваются через 4-6 недель терапии. Для пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить анализы крови каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем ежемесячно. При ранней стадии анализы крови можно контролировать реже, каждые 1-3 месяца.

У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции гематологические побочные действия появляются редко. В зависимости от общего состояния пациента, анализы крови можно контролировать реже, каждые 1-3 месяца. У

пациентов с выраженной анемией или миелосупрессии во время лечения Тризивиром[®] и поражением костного мозга (содержание гемоглобина <9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количество нейтрофилов 1.0×10^9 /л) требуется корректировка дозы зидовудина, поэтому необходимо принимать абакавир, ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов.

Панкреатит

Панкреатит развивается редко при приеме абакавира, зидовудина и ламивудина, и не ясно связано ли его развитие с приемом этих препаратов или с ВИЧ-инфекцией. Препарат Тризивир[®] следует немедленно отменить, если появляются клинические и лабораторные симптомы панкреатита.

Болезни печени

Если ламивудин используется параллельно для лечения ВИЧ и вируса гепатита В, дополнительная информация об использовании ламивудина в лечении инфекции гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зеффикс[®].

Безопасность и эффективность препарата Тризивир[®] не были установлены у пациентов с серьезными основными заболеваниями печени. Тризивир[®] не рекомендуется пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»). Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску серьезных и потенциально летальных побочных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей антивирусной терапии для пациентов с гепатитом В или С необходимо изучить также соответствующую информацию об этих лекарственных препаратах.

У некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что, в свою очередь, у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени может приводить к более тяжелым последствиям. При назначении препарата Тризивир[®] пациентам с сопутствующим вирусным гепатитом В следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень маркеров репликации HBV. Пациенты с уже существующим нарушением функции печени, включая хронический гепатит, имеют повышенную частоту нарушения функции печени во время применения комбинированной антиретровирусной терапии, и должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Необходимо рассмотреть вопрос приостановления или прекращения лечения в случае ухудшения течения заболевания печени у таких больных.

Пациенты, коинфицированные вирусом гепатита В и С

Возможно развитие анемии при одновременном назначении препарата Тризивир[®] с рибавирином, особенно у пациентов, в анамнезе которых уже

была отмечена анемия на фоне лечения зидовудином, в связи с чем таким пациентам данная комбинация не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия

На сегодняшний день недостаточно данных об эффективности и безопасности Тризивира, назначенного одновременно с ННИОТ или ИП. Тризивир нельзя принимать с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин, или лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин.

Следует избегать одновременного приема ставудина и зидовудина. Комбинация ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Этот препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в разовой дозе, то есть считается препаратом, свободным от натрия.

Рекомендации по применению

Рекомендованная доза для взрослых – 1 таблетка 2 раза в сутки.

Режим дозирования

Пациенты пожилого возраста

При назначении Тризивир® пациентам пожилого возраста следует обратить особое внимание на возрастное снижение функции почек и изменение показателей крови.

Пациенты с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется снижение дозы ламивудина или зидовудина, поэтому вместо Тризивир® предпочтительнее назначать абакавир, ламивудин и зидовудин отдельно. Тризивир® не следует назначать пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с незначительной степенью нарушения функции печени (степень А по шкале Чайлда-Пью) может потребоваться снижение дозы абакавира и зидовудина. Так как снижение данных компонентов в составе препарата Тризивир® не представляется возможным, необходимо назначать препараты абакавира, зидовудина и ламивудина по отдельности. Назначение препарата Тризивир® у пациентов со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности (по шкале Чайлда-Пью 5-6 баллов) не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тризивир® для подростков и детей не установлены.

Пациенты с побочными реакциями со стороны показателей крови

Требуется корректировка дозы зидовудина. При содержании гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов ниже 1.0×10^9 /л абакавир, зидовудин и ламивудин должны назначаться отдельно.

Метод и путь введения

Всегда принимайте Тризивир® точно так, как вам сказал врач, и будьте бдительными, при приеме препарата. Обычная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет одну таблетку два раза в день. Каждую таблетку Тризивир® следует принимать с интервалом примерно 12 часов. Проглотите таблетку целиком, запивая водой. Тризивир® можно принимать во время еды или не зависимо от приема пищи. Если ваш врач хочет уменьшить дозу Тризивир®, при возникновении проблем с почками, ваше лекарство может быть изменено на ламивудин, зидовудин и абакавир, принимаемые как отдельные лекарственные средства.

Частота применения с указанием времени приема

Рекомендованная доза для взрослых – 1 таблетка 2 раза в сутки.

Препарат Тризивир® может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: острая передозировка зидовудина или ламивудина не сопровождалась какими-либо специфическими симптомами, отличными от тех, которые перечислены в разделе «*Описание нежелательных реакций*» и закончились выздоровлением пациентов. Известно, что абакавир назначался в разовой дозе до 1200 мг и суточной дозе до 1800 мг без побочных эффектов.

Лечение: пациенты должны находиться под наблюдением врача, при необходимости назначается поддерживающая терапия. Поскольку ламивудин выводится из организма с помощью гемодиализа, то при передозировке может применяться длительный гемодиализ. В то же время, эффективность гемодиализа и перитонеального диализа недостаточна для элиминации зидовудина, но выведение его метаболита глюкуронида усиливается. Эффективность гемодиализа и перитонеального диализа при передозировке абакавира не известна.

Для получения более подробной информации необходимо обратиться к рекомендациям, предписанным для ламивудина, абакавира и зидовудина отдельно.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске препарата, не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Если прием препарата пропущен, необходимо принять дозу сразу же как только вспомнили об этом. Важно принимать Тризивир® регулярно, потому что, если вы принимаете его через нерегулярные промежутки времени, он может перестать действовать против ВИЧ-инфекции, и у вас может возникнуть реакция гиперчувствительности.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Если вы прекратили принимать Тризивир® по какой-либо причине, особенно потому, что считаете, что у вас наблюдаются побочные эффекты или другое заболевание, важно, чтобы вы проконсультировались со своим врачом перед повторным приемом. Ваш врач проверит, были ли ваши симптомы связаны с реакцией гиперчувствительности. Если врач считает, что они могли быть связаны, вам будет сказано никогда больше не принимать Тризивир® или любое другое лекарство, содержащее абакавир (Кивекса, Триумек или Зиаген). Важно, чтобы вы последовали этому совету.

Если ваш врач посоветует вам снова начать прием Тризивир®, вас могут попросить принять первые дозы в месте, где у вас будет свободный доступ к медицинской помощи, если она вам понадобится.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Препарат Тризивир® содержит три активных компонента – абакавир, зидовудин и ламивудин, и ниже представлены побочные реакции, которые могут встречаться при их применении. Неясно, связаны ли перечисленные реакции с приемом препарата Тризивир®, сопутствующей терапией или же являются следствием общего заболевания.

Частота встречаемости: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Абакавир	Ламивудин	Зидовудин
<i>Важно! Для ознакомления с информацией о гиперчувствительности к абакавиру, читайте информацию ниже («Реакции гиперчувствительности на абакавир»).</i>		

Нарушение со стороны крови и лимфатической системы		
-	Нечасто: анемия, нейтропения (иногда тяжелой степени); Очень редко: тромбоцитопения и панцитопения с гипоплазией костного мозга Очень редко: эритроцитарная аплазия	Часто: анемия, нейтропения, лейкопения Нечасто: тромбоцитопения и панцитопения с гипоплазией костного мозга Редко: эритроцитарная аплазия Очень редко: аплазия, анемия
Иммунная система		
Часто: гиперчувствительность	-	-
Нарушение метаболизма и пищеварения		
Часто: анорексия Очень редко: лактоацидоз	Очень редко: лактоацидоз	Редко: анорексия, молочнокислый ацидоз при отсутствии гипоксии
Психические расстройства		
		Редко: беспокойство, депрессия
Расстройства нервной системы		
Часто: головная боль	Часто: головная боль, бессонница Очень редко: периферическая нейропатия (парестезия)	Очень часто: головная боль Часто: головокружение Редко: бессонница, парестезии, сонливость, снижение быстроты мышления, судороги
Сердечные расстройства		
		Редко: кардиомиопатия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
	Часто: кашель, назальные	Не часто: диспноэ

	СИМПТОМЫ	<i>Редко:</i> кашель
Желудочно-кишечные нарушения		
<i>Часто:</i> тошнота, рвота, диарея <i>Редко:</i> панкреатит	<i>Часто:</i> тошнота, рвота, боли в верхней области живота, диарея <i>Редко:</i> повышение уровня амилазы в крови, панкреатит	<i>Очень часто:</i> тошнота <i>Часто:</i> рвота, боли в верхней области живота, диарея <i>Нечасто:</i> метеоризм <i>Редко:</i> пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
	<i>Нечасто:</i> транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) <i>Редко:</i> гепатит	<i>Часто:</i> повышение активности печеночных ферментов и билирубина <i>Редко:</i> нарушения функции печени (выраженная гепатомегалия со стеатозом)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
<i>Часто:</i> сыпь (без системных симптомов поражения) <i>Очень редко:</i> многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	<i>Часто:</i> сыпь, алопеция	<i>Нечасто:</i> сыпь, зуд <i>Редко:</i> пигментация ногтей и кожных покровов, крапивница и повышенная потливость
Нарушение опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		
	<i>Часто:</i> артралгия, мышечные нарушения <i>Редко:</i> рабдомиолиз	<i>Часто:</i> миалгия <i>Нечасто:</i> миопатии

<i>Почечные и мочевыводящие расстройства</i>		
		<i>Редко:</i> учащенное мочеиспускание
<i>Нарушение репродуктивной системы и грудное вскармливание</i>		
		<i>Редко:</i> гинекомастия
<i>Общие расстройства и при местном применении</i>		
<i>Часто:</i> лихорадка, сонливость, усталость	<i>Часто:</i> слабость, утомляемость, лихорадка	<i>Часто:</i> недомогание <i>Нечасто:</i> лихорадка, общий болевой синдром, астения <i>Редко:</i> озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы

Многие из перечисленных выше побочных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, вялость, сыпь) происходят обычно у пациентов, имеющих гиперчувствительность к абакавиру. Таким образом, пациенты, имеющие любой из этих признаков, должны быть тщательно обследованы на наличие этой реакции гиперчувствительности. Сообщалось об очень редких случаях появления полиморфной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, когда гиперчувствительность к абакавиру не могла быть исключена. В таких случаях следует окончательно прекратить прием лекарственных средств, содержащих абакавир.

Описание отдельных побочных реакций

Реакции гиперчувствительности на абакавир

В большинстве случаев одним из проявлений реакции гиперчувствительности являлась лихорадка или сыпь (макуло-папулезная или крапивница), однако, реакции гиперчувствительности могут наблюдаться и при отсутствии этих симптомов. Другие ключевые симптомы включают расстройства желудочно-кишечного тракта, органов дыхания или системные симптомы, такие как вялость и недомогание.

Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Те признаки, которые встречались как минимум у 10% пациентов, выделены жирным шрифтом:

- сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная)

- изъятия слизистой оболочки полости рта, боль в животе, тошнота, рвота, диарея
- одышка, кашель, боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром
- лихорадка, усталость, недомогание, отеки, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- головная боль, парестезии
- лимфопения
- повышение показателей функциональных печеночных проб, печеночная недостаточность
- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность
- миалгии, миозит, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы
- симптомы, связанные с РГЧ, ухудшаются при продолжении терапии и могут быть опасными для жизни, а в редких случаях заканчиваются летальным исходом.

Гематологические побочные реакции на зидовудин

Анемия, нейтропения и лейкопения чаще возникали при более высоких дозах (1200-1500 мг / день) и у пациентов с запущенным заболеванием ВИЧ (особенно при недостаточном резерве костного мозга до лечения) и особенно у пациентов с числом клеток CD4 менее 100/мм³. Может потребоваться снижение дозы или прекращение терапии. Анемия может потребовать переливания крови.

Частота нейтропении также увеличивалась у тех пациентов, у которых количество нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина В₁₂ в сыворотке были низкими в начале терапии зидовудином.

Лактоацидоз

Лечение зидовудином было связано со случаями лактоацидоза, иногда со смертельным исходом, обычно связанного с тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени.

Липоатрофия

Лечение зидовудином связано с потерей подкожного жира, что наиболее заметно на лице, конечностях и ягодицах. Пациентов, получающих Тризивир, следует часто обследовать и опрашивать на предмет признаков липоатрофии. При обнаружении такого развития лечение Тризивиром не следует продолжать.

Метаболические параметры

Вес и уровни липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии.

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции. Сообщалось также, что аутоиммунные расстройства (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) возникают в условиях иммунной реактивации; однако сообщаемое время до начала лечения более вариабельно, и эти события могут произойти через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, прогрессирующим заболеванием ВИЧ или длительным контактом с комбинированной антиретровирусной терапией (АРТ). Частота этого неизвестна.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с лечащим врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности ЛП.

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества: абакавир (в виде абакавира сульфата), 300 мг,
ламивудин, 150 мг,

зидовудин, 300 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят тип А, магния стеарат,

состав оболочки: Опадрай® зеленый 03B11434: гипромеллоза, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль, FD&C Blue N2/Indigo Carmine Aluminium Lake (E132), железа оксид желтый (E172).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсуловидной формы, синезеленого цвета, с надписью «GX LL1» на одной стороне.

Форма выпуска и упаковка

По 12 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или по 12 таблеток помещают в защищенную от вскрытия детьми контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, фольги алюминиевой и картона. По 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Великобритания

Тризивир® является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ViiV Healthcare».

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за

пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г.Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адреса электронной почты: kz.safety@gsk.com (безопасность),
kaz.med@gsk.com (жалобы на качество, запросы медицинской информации)