МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N015795/01- 250717
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТРИЗИВИР® / TRIZIVIR®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Тризивир® / Trizivir®.

Группировочное наименование: абакавир + ламивудин + зидовудин / abacavir + lamivudine + zidovudine.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

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
Общая масса таблетки	1380,00

Состав пленочной оболочки (Опадрай зеленый):

Наименование компонентов	Количество, мг
Гипромеллоза	22,05
Титана диоксид	8,58
Полиэтиленгликоль	2,80
Индигокармин	1,12
Краситель железа оксид желтый	0,45

ОПИСАНИЕ

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой зеленовато-голубого цвета, с выгравированной надписью «GX LL1» на одной стороне таблетки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR04.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ламивудин, зидовудин и абакавир относятся к группе нуклеозидных аналогов ингибиторов обратной транскриптазы и являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Все три активных компонента препарата Тризивир® последовательно метаболизируются под действием внутриклеточных киназ до соответствующих 5'-трифосфатов (ТФ). Ламивудин-ТФ, абакавир-ТФ и зидовудин-ТФ выступают в качестве субстрата и являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Однако их основное противовирусное действие заключается в способности встраиваться в форме монофосфата в цепь вирусной ДНК, приводя к ее обрыву. Трифосфаты ламивудина, абакавира и зидовудина проявляют значительно меньшее сродство к ДНК-полимеразам клетки-хозяина.

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы (ИП) ампренавиром. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин). Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении зидовудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон альфа).

Фармакодинамические эффекты

Резистентные к абакавиру штаммы ВИЧ-1 были получены *in vitro* и характеризуются специфичными генотипическими изменениями в кодонах обратной транскриптазы (ОТ) (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность вируса к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется относительно медленно. Для клинически значимого увеличения IC_{50} (ингибирующая концентрация в отношении 50 % штаммов) в 8 раз относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации. Резистентные к абакавиру штаммы могут также проявлять сниженную чувствительность к ламивудину, залцитабину и/или диданозину, но сохранять чувствительность к зидовудину и ставудину. Неэффективность терапии первой линии, включающей абакавир, ламивудин и зидовудин, преимущественно

связана с M184V, что сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Развитие перекрестной резистентности между абакавиром, зидовудином или ламивудином и ингибиторами протеазы или ННИОТ маловероятна. Штаммы ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующая терапия другими НИОТ была неэффективна.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь ламивудин, абакавир и зидовудин быстро и хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность ламивудина, абакавира и зидовудина при приеме внутрь у взрослых составляет 80–85 %, 83 % и 60–70 % соответственно.

В фармакокинетическом исследовании у ВИЧ-1-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры абакавира, ламивудина и зидовудина в равновесном состоянии были сходными при их применении в виде фиксированной комбинации (препарат Тризивир®) или в виде препарата Комбивир® (зидовудин + ламивудин) в сочетании с препаратом Зиаген® (абакавир). Кроме того, эти параметры были сходны со значениями, полученными в исследовании биоэквивалентности препарата Тризивир® у здоровых добровольцев.

В исследовании биоэквивалентности сравнивали применение препарата Комбивир® с применением комбинации таблеток ламивудина в дозе 150 мг и зидовудина в дозе 300 мг. Также изучали влияние пищи на скорость и степень всасывания. Было показано, что препарат Комбивир® биоэквивалентен ламивудину в дозе 150 мг и зидовудину в дозе 300 мг в форме отдельных таблеток при приеме натощак.

Проведено сравнительное исследование биоэквивалентности препарата Тризивир® и комбинации таблеток ламивудина в дозе 150 мг, зидовудина в дозе 300 мг и абакавира в дозе 300 мг, а также оценка влияния пищи на скорость и степень всасывания. Было показано, что препарат Тризивир® биоэквивалентен ламивудину в дозе 150 мг в сочетании с зидовудином в дозе 300 мг и абакавиром в дозе 300 мг в виде отдельных препаратов в отношении показателей AUC_{∞} (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время») и C_{max} (максимальная концентрация). Прием пищи уменьшал скорость всасывания препарата Тризивир®, приводя к незначительному снижению C_{max} (в среднем 18–32 %) и увеличению времени достижения максимальной концентрации t_{max} (примерно 1 ч), но не влиял на степень всасывания (AUC_{∞}). Эти изменения фармакокинетических параметров не считаются клинически значимыми, поэтому препарат Тризивир® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Исследования показали, что при внутривенном введении средний кажущийся объем распределения ламивудина, абакавира и зидовудина составляет 1,3 л/кг, 0,8 л/кг и 1,6 л/кг

соответственно. Ламивудин характеризуется линейной фармакокинетикой в терапевтическом диапазоне доз и незначительным связыванием с основным белком плазмы крови альбумином (менее 36 % сывороточного альбумина *in vitro*). Связывание зидовудина с белками плазмы крови составляет 34–38 %. По данным исследований *in vitro* абакавир в терапевтических концентрациях связывается с белками плазмы крови человека слабо или умеренно (примерно 49 %). Это указывает на низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами посредством их вытеснения из связи с белками плазмы крови. Следовательно, при применении препарата Тризивир® не ожидаются взаимодействия с лекарственными препаратами посредством их вытеснения из связи с белками плазмы крови.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ламивудин, абакавир и зидовудин проникают через гематоэнцефалический барьер и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). Отношение концентрации ламивудина и зидовудина в СМЖ к их сывороточной концентрации через 2–4 ч после приема внутрь составляет в среднем около 0,12 и 0,5 соответственно. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, как и клиническое значение этого явления, до настоящего времени не установлены.

По данным исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов, абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом отношение AUC абакавира в СМЖ к AUC в плазме крови составляет 30–44 %. В фармакокинетическом исследовании фазы I изучалось проникновение абакавира в СМЖ после применения в дозе 300 мг два раза в сутки. Средняя концентрация абакавира в СМЖ достигалась через 1,5 ч после приема и составляла 0,14 мкг/мл. В другом исследовании фармакокинетики при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки его концентрация в СМЖ увеличивалась со временем, достигая около 0,13 мкг/мл через 0,5–1 ч после приема, и около 0,74 мкг/мл через 3–4 ч после приема. Хотя максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 ч, наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л.

Метаболизм

Ламивудин практически не подвергается метаболизму и выводится преимущественно в неизмененном виде почками. Метаболические взаимодействия ламивудина с другими препаратами маловероятны вследствие низкой степени его метаболизма в печени (5–10 %) и незначительного связывания с белками плазмы крови.

Основным метаболитом зидовудина в плазме крови и моче является 5'-глюкуронид, который выводится почками и составляет примерно 50–80 % от полученной дозы препарата. Другим метаболитом зидовудина является 3'-амино-3'-дезокситимидин (АМТ), образующийся при внутривенном введении.

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 2 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде. В организме человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, что составляет около 66 % от общего количества препарата, выводимого почками.

Выведение

Период полувыведения ламивудина составляет 5–7 ч. Средний системный клиренс ламивудина составляет около 0,32 л/ч/кг, большую его часть занимает почечный клиренс (более 70 %), осуществляемый посредством системы транспорта органических катионов. В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина. Пациентам с клиренсом креатинина, равным 50 мл/мин и менее, необходимо снижение дозы.

По данным исследований с внутривенным введением зидовудина его средний конечный период полувыведения из плазмы крови составлял 1,1 ч, а средний системный клиренс — 1,6 л/ч/кг. Расчетный почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг, что указывает на клубочковую фильтрацию и активную канальцевую секрецию почками. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек концентрация зидовудина в плазме крови повышена.

Средний период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. После многократного приема абакавира внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки значимая кумуляция не наблюдается. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83 % введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, оставшееся количество выводится через кишечник.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике препарата у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина вследствие снижения почечного клиренса. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин требуется снижение дозы. Также было показано, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек повышена концентрация зидовудина в плазме крови. Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 2 % его выводится почками в неизмененном виде. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек.

Поскольку у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) может потребоваться коррекция дозы ламивудина и зидовудина, таким пациентам рекомендуется применять ламивудин, зидовудин и абакавир в виде отдельных препаратов.

Пациенты с нарушением функции печени

Отсутствуют данные по применению препарата Тризивир® у пациентов с нарушением функции печени. Ограниченные данные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность кумуляции зидовудина в связи со снижением скорости образования глюкуронида. Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов

с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, указывают на то, что нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ламивудина.

Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении AUC абакавира в среднем в 1,89 раза и увеличении периода полувыведения абакавира в 1,58 раза. Нарушение функции печени не влияет на значения AUC метаболитов абакавира, однако скорость их образования и выведения при этом снижается. Следовательно, у пациентов с нарушением функции печени легкой степени требуется уменьшение дозы абакавира.

Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, поэтому применение препарата Тризивир® у этих групп пациентов не рекомендуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в составе антиретровирусной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к абакавиру, ламивудину, зидовудину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования;
- печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин);
- выраженное снижение содержания нейтрофилов (менее $0,75 \times 10^9$/л) или концентрации гемоглобина (менее 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л) вследствие наличия в составе зидовудина;
- возраст до 12 лет (в связи с отсутствием возможности коррекции дозы);
- масса тела менее 40 кг (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Угнетение костномозгового кроветворения (при концентрации гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или содержании нейтрофилов в крови менее $1,0 \times 10^9$/л): может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При развитии этих нежелательных реакций абакавир, зидовудин и ламивудин применяют в виде отдельных препаратов;

- панкреатит (в том числе в анамнезе);
- гепатомегалия, гепатит, любые факторы риска заболеваний печени;
- наличие факторов риска развития ишемической болезни сердца;
- пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность

Отсутствуют данные по влиянию абакавира, ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин. В отношении зидовудина показано, что его применение у мужчин не влияет на число, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Беременность

Безопасность применения препарата Тризивир® у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Имеются данные исследований о влиянии абакавира, ламивудина и зидовудина на развитие плода у животных. Поэтому во время беременности препарат Тризивир® применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в плазме крови, возможно, вследствие митохондриальных нарушений у новорожденных и грудных детей, матери которых во время беременности и в перинатальном периоде принимали НИОТ. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются отдельные сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях, например, увеличении тонуса мышц. Однако причинно-следственная связь этих нарушений с действием НИОТ во время внутриутробного и перинатального периодов не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку абакавир, его метаболиты и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Тризивир® предназначен для приема внутрь.

Терапия должна проводиться специалистом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

При необходимости отмены или снижения дозы одного из действующих веществ препарата Тризивир® их применяют в виде отдельных препаратов абакавира (Зиаген®), ламивудина (Эпивир®) и зидовудина (Ретровир®).

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая доза препарата Тризивир® для взрослых и детей старше 12 лет — по 1 таблетке два раза в сутки независимо от приема пищи.

Препарат Тризивир® не применяют у подростков и взрослых с массой тела менее 40 кг, поскольку данный препарат представляет собой комбинацию фиксированных доз, в связи с чем снижение дозы для каждого действующего вещества в отдельности невозможно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике препарата Тризивир® у лиц старше 65 лет в настоящее время отсутствуют. Применение препарата Тризивир® у лиц данной возрастной группы требует особой осторожности по причине возрастных изменений, таких как снижение функции почек и изменение показателей крови.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться снижение дозы ламивудина или зидовудина. В связи с этим пациентам со сниженной функцией почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) рекомендуется применение абакавира, ламивудина и зидовудина в виде отдельных препаратов.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) может потребоваться коррекция дозы абакавира и зидовудина. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата Тризивир® следует применять абакавир, ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов, если это необходимо. Препарат Тризивир® противопоказан пациентам с нарушением функции печени.

Коррекция дозы для пациентов с нежелательными реакциями со стороны крови

При концентрации гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или содержании нейтрофилов в крови менее $1{,}0 \times 10^9$/л может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поэтому у таких пациентов следует применять абакавир, зидовудин и ламивудин в виде отдельных препаратов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поскольку в состав препарата Тризивир® входят абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вызывать те же нежелательные реакции, что и эти три действующих вещества в отдельности (см. табл. 1). Для многих указанных ниже нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с одним из действующих веществ либо с другими лекарственными препаратами широкого спектра для лечения ВИЧ-инфекции, или же они обусловлены основным заболеванием. В клинических исследованиях оценка профиля безопасности препарата Тризивир® до настоящего времени не проводилась.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов, и частотой встречаемости. Частота встречаемости

определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Таблица 1. Нежелательные реакции каждого из действующих веществ препарата Тризивир® (нежелательные реакции, возникающие не менее чем у 5 % пациентов, выделены **полужирным шрифтом**)

ВНИМАНИЕ: сведения о гиперчувствительности к абакавиру см. в разделе «Особые указания»			
	Абакавир	**Ламивудин**	**Зидовудин**
Нарушения со стороны сердца	–	–	Редко: кардиомиопатия.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: **тошнота, рвота, диарея.** Редко: панкреатит.	Часто: **тошнота, рвота, диарея, боль в верхних отделах живота.** Редко: повышение сывороточной амилазы, панкреатит.	Очень часто: **тошнота.** Часто: **рвота,** диарея, боль в животе. Нечасто: метеоризм. Редко: пигментация слизистой оболочки рта, нарушения вкуса, диспепсия, панкреатит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	–	Нечасто: анемия, нейтропения, тромбоцитопения. Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.	Часто: анемия, нейтропения, лейкопения. Нечасто: тромбоцитопения, панцитопения (вследствие гипоплазии костного мозга). Редко: истинная эритроцитарная аплазия. Очень редко: апластическая анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто: гиперчувствитель-ность.	–	–

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто: анорексия.	–	Редко: анорексия, лактоацидоз без гипоксемии.
Нарушения психики	–	–	Редко: тревога, депрессия.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	–	Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности сывороточной амилазы. Редко: гепатит.	Часто: повышение концентрации билирубина и активности печеночных ферментов в крови. Редко: поражение печени, включая выраженную гепатомегалию со стеатозом.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	–	–	Редко: учащенное мочеиспускание.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	–	–	Редко: гинекомастия.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	–	Часто: **миопатия,** артралгия. Редко: рабдомиолиз.	Часто: **миалгия.** Нечасто: миопатия.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: **головная боль.**	Часто: **головная боль,** бессонница. Очень редко: периферическая нейропатия (парестезия).	Очень часто: **головная боль**. Часто: головокружение. Редко: **бессонница,** парестезия, сонливость, снижение умственных способностей, судороги, тревога.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	–	Часто: кашель, назальные симптомы.	Нечасто: одышка. Редко: кашель.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: сыпь без системных проявлений. Очень редко: полиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.	Часто: **сыпь, алопеция.**	Нечасто: сыпь, зуд. Редко: пигментация ногтей и кожи, крапивница, потливость.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто: **лихорадка, сонливость, утомляемость.**	Часто: **утомляемость, недомогание, лихорадка.**	Часто: **недомогание.** Нечасто: лихорадка, генерализованная боль, астения. Редко: озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности к абакавиру

Многие из приведенных выше нежелательных реакций, связанных с приемом абакавира (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь), обычно развиваются как проявления реакции гиперчувствительности к абакавиру. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование пациента для подтверждения развития реакции гиперчувствительности. Если препарат Тризивир® был отменен в связи с появлением любого из вышеперечисленных симптомов и принято решение возобновить терапию препаратом Тризивир®, ее следует начинать только под непосредственным медицинским наблюдением. Необходимо тщательное медицинское наблюдение в течение первых 2 месяцев с консультациями каждые 2 недели.

Реакция гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру была определена как общая нежелательная реакция при лечении препаратами, содержащими абакавир. Признаки и симптомы РГЧ приведены ниже. Данные признаки и симптомы были выявлены во время клинических исследований или при пострегистрационном наблюдении. Симптомы и

признаки, встречающиеся **не менее чем у 10 % пациентов** с РГЧ, выделены полужирным шрифтом.

Практически у всех пациентов с РГЧ развиваются лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции могут протекать и без сыпи или лихорадки. Другие основные симптомы включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы или конституциональные симптомы, такие как сонливость и недомогание.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность.

Нарушения со стороны нервной системы/психики

головная боль, парестезия, **утомляемость**.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

лимфопения, лимфаденопатия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

повышение биохимических показателей функции печени, гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

миалгия, редко миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

повышение концентрации креатинина в плазме крови, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны иммунной системы

анафилактические реакции.

Нарушения со стороны органов зрения

конъюнктивит.

Нарушения со стороны сосудов

артериальная гипотензия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

лихорадка, недомогание, отеки.

Возобновление приема препарата Тризивир® после РГЧ на абакавир приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает более тяжело, чем изначальная, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. В редких случаях реакции также возникают при возобновлении терапии препаратом Тризивир® после его отмены, вызванной появлением только одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше), и в очень

редких случаях эта реакция возникает при возобновлении приема препарата Тризивир® пациентами, у которых до отмены препарата не отмечалось никаких симптомов РГЧ (т.е. у пациентов, которых ранее считали переносящими терапию абакавиром).

Подробную информацию о клиническом ведении в случае подозрения на РГЧ к абакавиру см. в разделе «Особые указания».

Нежелательные реакции на зидовудин со стороны крови

Лечение зидовудином может приводить к развитию анемии, нейтропении, лейкопении и апластической анемии. Эти осложнения встречались чаще при применении более высоких доз зидовудина (1200–1500 мг/сутки) и у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции (в частности, при сниженном резерве костного мозга до начала лечения), особенно у пациентов с числом CD4 клеток менее 100/мм^3. Нейтропения также встречается чаще у пациентов с пониженным содержанием нейтрофилов, концентрацией гемоглобина и сывороточной концентрацией витамина B_{12} в начале терапии зидовудином. В связи с этим у пациентов, принимающих препарат Тризивир®, необходимо тщательно оценивать гематологические показатели. При развитии анемии, нейтропении и лейкопении может потребоваться снижение дозы или прекращение терапии препаратом Тризивир®. При развитии анемии может потребоваться переливание крови.

Лактоацидоз

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов.

Метаболические нарушения

Применение комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) сопровождалось метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Липоатрофия

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено на лице, конечностях и ягодицах. Во время терапии препаратом Тризивир® пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии терапию препаратом Тризивир® следует прекратить.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной АРТ возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

Были зафиксированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с известными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или долговременным применением комбинированной АРТ. Частота этого явления неизвестна.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Случаи передозировки препаратом Тризивир® не зарегистрированы. Не были выявлены специфические симптомы или признаки острой передозировки зидовудином или ламивудином, помимо симптомов, перечисленных в качестве нежелательных реакций. Случаи летального исхода не зарегистрированы, состояние всех пациентов восстановилось. Клинические исследования по оценке применения абакавира в однократных дозах до 1200 мг и в суточных дозах до 1800 мг не выявили непредвиденных нежелательных реакций. Действие абакавира в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

Лечение

В случае передозировки препаратом Тризивир® пациент должен находиться под наблюдением врача с целью выявления признаков токсического действия препарата, при необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится посредством диализа, при передозировке препаратом Тризивир® может быть использован непрерывный гемодиализ, хотя исследований применения этого метода не проводилось. Было выявлено, что гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны для выведения зидовудина, однако ускоряют выведение его глюкуронидного метаболита. Эффективность гемодиализа и перитонеального диализа для выведения абакавира до настоящего времени не установлена.

Для получения дополнительной информации врачу следует ознакомиться с инструкциями по применению отдельных препаратов ламивудина, абакавира и зидовудина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых взаимодействий между абакавиром, ламивудином и зидовудином. Поскольку в состав препарата Тризивир® входят абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вступать в те же лекарственные взаимодействия, что и каждый из них в отдельности.

Представленный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако он отражает взаимодействия для классов лекарственных препаратов, при которых необходимо соблюдать осторожность.

Влияние абакавира на фармакокинетику других веществ

In vitro абакавир продемонстрировал отсутствие или слабую способность к ингибированию переносчиков лекарственных препаратов (транспортера органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (P-gp)) и минимальное ингибирование транспортера органических

катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов 2-К (MATE2-К). Таким образом, не ожидается, что абакавир будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами этих белков-переносчиков.

Абакавир является ингибитором белка MATE1 *in vitro*, однако обладает слабой способностью влиять на концентрации субстратов белка MATE1 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции (до 600 мг).

Влияние других веществ на фармакокинетику абакавира

In vitro абакавир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, ассоциированного с множественной лекарственной резистентностью белка 2 (MRP2) или MRP4, поэтому не ожидается, что лекарственные препараты, которые влияют на активность данных переносчиков, будут влиять на концентрации абакавира в плазме крови.

Несмотря на то, что *in vitro* абакавир является субстратом BCRP и P-gp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами P-gp и BCRP).

Лекарственные взаимодействия, связанные с абакавиром

Исследования *in vitro* и анализ основных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами, опосредованное цитохромом P_{450}, маловероятно. Абакавир не подавляет метаболические реакции с участием изофермента 3A4 цитохрома P_{450}. В исследованиях *in vitro* показано, что абакавир не снижает активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции печеночного метаболизма. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы и другими препаратами, метаболизирующимися с участием основных изоферментов цитохрома P_{450}, маловероятно.

Этанол

Этанол при совместном применении оказывает влияние на метаболизм абакавира, приводя к увеличению AUC абакавира на 41 %. Эти результаты не считаются клинически значимыми. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

Метадон

По данным фармакокинетического исследования при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки в комбинации с метадоном отмечалось снижение C_{max} абакавира на 35 % и задержка t_{max} на 1 ч, однако AUC не изменялась. Изменения фармакокинетики абакавира не считались клинически значимыми. В данном исследовании абакавир повышал средний системный клиренс метадона на 22 %. Это изменение не считалось клинически значимым у большинства пациентов, однако в некоторых случаях может возникать необходимость в коррекции дозы метадона.

Ретиноиды

Ретиноидные соединения, такие как изотретиноин, выводятся с участием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, однако до настоящего времени не изучалось.

Рифампицин

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ). Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Фенобарбитал

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Фенитоин

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо следить за концентрацией фенитоина.

Рибавирин

В связи с тем, что абакавир и рибавирин имеют одинаковые пути фосфорилирования, предполагается взаимодействие между этими веществами, которое может привести к уменьшению внутриклеточного фосфорилирования метаболитов рибавирина и потенциально ведет к уменьшению вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С, получавших терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Опубликованы противоречивые данные по одновременному применению абакавира и рибавирина. По некоторым данным предполагается, что ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие абакавирсодержащие препараты, могут иметь риск низкой частоты ответа на противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме данных препаратов.

Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ

In vitro ламивудин продемонстрировал отсутствие или слабую способность к ингибированию переносчиков лекарственных препаратов OATP1B1, OATP1B3, BCRP или P-gp, MATE1, MATE2-K или OCT3. Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих белков-переносчиков лекарственных препаратов.

In vitro ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями IC_{50} 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин обладает слабой способностью влиять на концентрации субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции (до 300 мг).

Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина

In vitro ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Было показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных препаратов) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови, однако это взаимодействие не считается клинически значимым и коррекция дозы ламивудина не требуется.

Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего поглощение в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение.

Ламивудин является субстратом P-gp и BCRP, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами этих эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина.

Лекарственные взаимодействия, связанные с ламивудином

Метаболические взаимодействия с ламивудином маловероятны в связи с ограниченным метаболизмом и связыванием с белками плазмы крови и практически полным почечным клиренсом. Тем не менее, при совместном применении ламивудина с другими препаратами необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий, особенно если эти препараты выводятся преимущественно почками.

Триметоприм

Применение комбинации триметоприма и сульфаметоксазола в дозе 160 мг + 800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 % за счет триметоприма. Тем не менее, у пациентов с нормальной функцией почек такое изменение не требует коррекции дозы ламивудина. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, применяемого для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*, и токсоплазмоза, не рекомендуется.

Залцитабин

При одновременном применении ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование залцитабина, поэтому препарат Тризивир® не рекомендуется применять в сочетании с залцитабином.

Эмтрицитабин

При одновременном применении ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм вирусной резистентности к ламивудину и эмтрицитабину опосредован мутацией одного и того же вирусного гена обратной транскриптазы (M184V), поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов при комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или препаратами с фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

Кладрибин

Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин подавляет внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают взаимодействие между ламивудином и кладрибином. Таким образом, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Рифампицин

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Фенобарбитал

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Фенитоин

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо следить за концентрацией фенитоина.

Лекарственные взаимодействия, связанные с зидовудином

Выведение зидовудина осуществляется преимущественно путем конъюгации в печени с образованием неактивного глюкуронированного метаболита. В связи с этим лекарственные препараты, которые выводятся преимущественно путем метаболизма в печени, особенно посредством глюкуронирования, могут обладать способностью ингибировать метаболизм зидовудина.

Атовахон

Было выявлено, что зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атовахона. Однако на основании фармакокинетических данных было показано, что атовахон может снижать скорость метаболизма зидовудина до его глюкуронированного метаболита (AUC зидовудина в равновесном состоянии повышалась на 33 %, максимальная концентрация глюкуронида в плазме крови снижалась на 19 %). Маловероятно, что совместное применение зидовудина в дозе 500 или 600 мг/сутки и атовахона в течение трех недель для лечения острой пневмоцистной пневмонии может привести к повышению частоты появления нежелательных реакций в связи с более высокой концентрацией зидовудина в плазме крови. Требуется особое наблюдение за пациентами, получающими длительную терапию атовахоном.

Кларитромицин

Кларитромицин в форме таблеток уменьшает всасывание зидовудина. Этого можно избежать при применении кларитромицина и зидовудина как минимум с двухчасовым интервалом.

Ламивудин

Одновременное применение зидовудина и ламивудина приводит к повышению экспозиции зидовудина на 13 % и повышению пиковых концентраций в плазме крови на 28 %, однако

общая экспозиция (AUC) существенно не изменялась. Данное явление не считается значимым в отношении безопасности пациентов, поэтому коррекция режима дозирования не требуется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин

Были получены сообщения о пониженной концентрации фенитоина в крови у некоторых пациентов, получающих зидовудин, при этом у одного пациента, напротив, концентрация была повышена. Эти наблюдения указывают на необходимость тщательного контроля концентрации фенитоина у пациентов в случае его совместного применения с препаратом Тризивир®.

Пробенецид

Имеются ограниченные данные, указывающие на увеличение среднего периода полувыведения зидовудина и его площади под кривой «концентрация–время» под действием пробенецида за счет снижения глюкуронирования. Выделение глюкуронида (и, возможно, зидовудина в свободном виде) почками в присутствии пробенецида уменьшается.

Рифампицин

Ограниченные данные указывают на то, что при одновременном применении зидовудина и рифампицина AUC зидовудина уменьшается на (48 ± 34) %. Клиническая значимость этого явления не установлена.

Ставудин

Зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина при совместном применении, поэтому применение ставудина в сочетании с препаратом Тризивир® не рекомендуется.

Фенобарбитал

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию зидовудина в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Сопутствующее применение вальпроевой кислоты, флуконазола или метадона с зидовудином может приводить к увеличению площади под фармакокинетической кривой зидовудина и соответствующему снижению его клиренса. Несмотря на то, что клиническое значение данного явления неизвестно, необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение в отношении возможных проявлений токсичности зидовудина.

Существуют и другие препараты, способные влиять на метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронирования или прямого ингибирующего воздействия на печеночный микросомальный метаболизм, в том числе ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и изопринозин. Следует тщательно оценить возможность лекарственных взаимодействий перед применением данных лекарственных препаратов, в частности, для длительной терапии, в сочетании с препаратом Тризивир®.

Одновременное применение потенциально нефротоксичных и миелосупрессивных лекарственных препаратов (таких как пентамидин для системного применения, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин), особенно для краткосрочной терапии, также может повышать риск развития нежелательных реакций на зидовудин. При необходимости применения любого из указанных лекарственных препаратов в сочетании с препаратом Тризивир® следует особенно тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и в случае необходимости снизить дозу одного или нескольких препаратов.

Сопутствующее применение рибавирина и зидовудина в некоторых случаях приводило к повышенному риску возникновения анемии, этот факт особенно важен для пациентов, в анамнезе которых отмечалась зидовудин-индуцированная анемия.

Поскольку лечение препаратом Тризивир® не исключает риска оппортунистических инфекций, может возникнуть необходимость в рассмотрении возможности одновременной профилактической противомикробной терапии с применением ко-тримоксазола, пентамидина в форме аэрозоля, пириметамина и ацикловира. Ограниченные данные, полученные в клинических исследованиях, не указывают на существенное повышение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при применении данных лекарственных препаратов.

Препарат Тризивир® не следует принимать с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к абакавиру

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.

Следует придерживаться следующих правил:

- 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 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.

- 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.

- **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.

- **Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после 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®).**

- 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 осуществляться только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

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**.

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.

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 комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

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).

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.

Митохондриальная дисфункция

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были 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

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 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

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

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.

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.

Панкреатит

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.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Тризивир® не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Тризивир® противопоказан пациентам с нарушением функции печени.

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.

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.

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 пациентов с декомпенсированным поражением печени.

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.

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.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных 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.

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.

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 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

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

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 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).

Сопутствующее лечение

Пациентов следует предостеречь относительно одновременного самостоятельного применения лекарственных препаратов.

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.

Применение с другими антиретровирусными препаратами

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.

Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина.

Применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

На внутреннем клапане картонной пачки на русском языке напечатана предупредительная карточка для пациентов с информацией о реакциях гиперчувствительности:

Предупредительная карточка для пациента
Внимание!
Тризивир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
абакавир + ламивудин + зидовудин

Всегда носите с собой эту карточку

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:**

1) у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ

2) у Вас появился один или более симптомов из как минимум двух перечисленных ниже групп:

- лихорадка;
- одышка, боль в горле или кашель;
- тошнота или рвота, боль в животе, диарея;
- повышенная утомляемость, болевые ощущения или общее недомогание.

Если Вы прекратили прием препарата Тризивир® в результате этой реакции, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ** препарат Тризивир® или любой другой препарат, содержащий абакавир (Зиаген®, Кивекса), так как это немедленно может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Специальных исследований влияния препарата Тризивир® или его действующих веществ (абакавир, ламивудин и зидовудин) на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводилось. Фармакологические свойства действующих веществ не позволяют предсказать влияние препарата Тризивир® на эти виды деятельности. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами следует учитывать его клиническое состояние и профиль нежелательных реакций препарата Тризивир®.

ФОРМА ВЫПУСКА

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

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.

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.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«ВиивВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс, TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited

Прайори стрит, Вэа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

ИЛИ

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

ул. Грюнвальдска, 189, 60-322, г. Познань, Польша / ul. Grunwaldzka, 189, 60-322, Poznan, Poland

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.