МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-015795-101-120718
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРИЗИВИР® / TRIZIVIR®

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

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___»120718 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** Поскольку препарат Тризивир® содержит абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые лекарственные взаимодействия, характерные для каждого из этих компонентов по отдельности. В ходе клинических исследований не были выявлены клинически значимые взаимодействия между абакавиром, ламивудином и зидовудином. Абакавир метаболизируется ферментами уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ) и алкогольдегидрогеназой; совместное применение индукторов или ингибиторов ферментов УДФ-ГТ, либо соединений, которые выводятся с участием алкогольдегидрогеназы, может повлиять на экспозицию абакавира. Зидовудин в основном метаболизируется ферментами УДФ-ГТ; совместное применение индукторов или ингибиторов ферментов УДФ-ГТ может повлиять на экспозицию

Старая редакция	Новая редакция
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-K). 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).	зидовудина. Ламивудин выводится из организма почками. Активная почечная секреция ламивудина в мочу происходит через систему транспорта органических катионов (OCT); одновременное применение ламивудина с ингибиторами OCT может увеличить экспозицию ламивудина. Абакавир, ламивудин и зидовудин существенно не метаболизируются ферментами цитохрома P_{450} (такими как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), также они не ингибируют и не индуцируют данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие абакавира, ламивудина и зидовудина с антиретровирусными ингибиторами протеазы, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются основными ферментами P_{450}, маловероятно. Исследования лекарственных взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов. Представленный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако в нем отражены типичные представители исследованных классов лекарственных препаратов.

Старая редакция	Новая редакция		
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*			
	Лекарственные препараты по областям применения	**Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%) (возможный механизм)**	**Рекомендации относительно совместного применения**
	АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Диданозин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Не требуется коррекция дозы.
	Диданозин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Диданозин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
	Ставудин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Совместное применение не рекомендуется.
	Ставудин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Ставудин + зидовудин	*In vitro* антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к снижению эффективности обоих препаратов.	
	ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Атоваквон + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна.
	Атоваквон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Атоваквон + зидовудин (750 мг два раза в сутки во время еды + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 33 % Атоваквон: AUC ↔	
	Кларитромицин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Интервал между приемом препарата Тризивир® и кларитромицина должен составлять не менее 2 ч.
	Кларитромицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Кларитромицин + зидовудин (500 мг два раза в сутки + 100 мг каждые 4 ч)	Зидовудин: AUC ↓ 12 %	

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th colspan="3">Новая редакция</th></tr>
<tr><td rowspan="6">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</td><td>Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + абакавир</td><td>Взаимодействие не изучено.</td><td rowspan="3">Коррекция дозы препарата Тризивир® не требуется, за исключением пациентов с нарушением функции почек. В случае, если одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii (пневмоцистная пневмония, ПП), и токсоплазмоза не изучено, и его следует избегать.</td></tr>
<tr><td>Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг один раз в сутки в течение 5 суток + 300 мг однократно)</td><td>Ламивудин: AUC ↑ 40 %
Триметоприм: AUC ↔
Сульфаметоксазол: AUC ↔
(ингибирование системы транспорта органических катионов)</td></tr>
<tr><td>Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + зидовудин</td><td>Взаимодействие не изучено.</td></tr>
<tr><td colspan="3">ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ</td></tr>
<tr><td>Флуконазол + абакавир</td><td>Взаимодействие не изучено.</td><td rowspan="3">Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки</td></tr>
<tr><td>Флуконазол + ламивудин</td><td>Взаимодействие не изучено.</td></tr>
<tr><td>Флуконазол + зидовудин (400 мг один раз в сутки + 200 мг три раза в сутки)</td><td>Зидовудин: AUC ↑ 74 % (ингибирование УДФ-ГТ)</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция		
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			токсичности зидовудина.
	АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Рифампицин + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
	Рифампицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Рифампицин + зидовудин (600 мг один раз в сутки + 200 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↓ 48 % (индуцирование УДФ-ГТ)	
	ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Фенобарбитал + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
	Фенобарбитал + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Фенобарбитал + зидовудин	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение концентрации зидовудина в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	
	Фенитоин + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное снижение концентрации	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Старая редакция	Новая редакция		
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		абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Необходимо контролировать концентрацию фенитоина.
	Фенитоин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Фенитоин + зидовудин	Фенитоин: AUC ↑↓	
	Вальпроевая кислота + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
	Вальпроевая кислота + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Вальпроевая кислота + зидовудин (250 мг или 500 мг три раза в сутки + 100 мг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 80 % (ингибирование УДФ-ГТ)	
	АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА (АНТАГОНИСТЫ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)		
	Ранитидин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Не требуется коррекция дозы.
	Ранитидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов только частично.	
	Ранитидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
	Циметидин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Не требуется коррекция дозы.
	Циметидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие	

Старая редакция	Новая редакция		
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		маловероятно. Циметидин выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов только частично.	
	Циметидин + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
	ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Кладрибин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что ведет к возможному риску потери эффективности кладрибина в случае их комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином.	Таким образом, совместное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется.
	ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Метадон + абакавир (от 40 до 90 мг один раз в сутки в течение 14 суток + 600 мг однократно, затем 600 мг два раза в сутки в течение 14 суток)	Абакавир: AUC ↔ C_{max} ↓ 35 % Метадон: CL/F ↑ 22 %	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина. В большинстве случаев
	Метадон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Метадон + зидовудин	Зидовудин: AUC ↑ 43 % Метадон: AUC ↔	

Старая редакция	Новая редакция		
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	(от 30 до 90 мг один раз в сутки + 200 мг каждые 4 ч)		необходимость в коррекции дозы метадона маловероятна, но в редких случаях может потребоваться повторное титрование дозы метадона.
	РЕТИНОИДЫ		
	Ретиноидные соединения (напр. изотретиноин) + абакавир	Взаимодействие не изучено. Существует вероятность взаимодействия в связи с общим путем выведения с участием алкогольдегидрогеназы.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
	Ретиноидные соединения (напр. изотретиноин) + ламивудин Исследования взаимодействия не проводились.	Взаимодействие не изучено.	
	Ретиноидные соединения (напр. изотретиноин) + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
	УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
	Пробенецид + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Поскольку доступны ограниченные данные, клиническая значимость неизвестна. Необходимо отслеживать признаки токсичности зидовудина.
	Пробенецид + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Пробенецид + зидовудин (500 мг четыре раза в сутки + 2 мг/кг три раза в сутки)	Зидовудин: AUC ↑ 106 % (ингибирование УДФ-ГТ)	

Старая редакция	Новая редакция		
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,	**ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ**		
	Этанол + абакавир (0,7 г/кг однократно + 600 мг однократно)	Абакавир: AUC ↑ 41 % Этанол: AUC ↔ (ингибирование алкогольдегидрогеназы)	Не требуется коррекция дозы.
	Этанол + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
	Этанол + зидовудин	Взаимодействие не изучено.	
	Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) + ламивудин	Ламивудин в форме раствора для приема внутрь, 300 мг, однократно Ламивудин: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C_{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата Тризивир® и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол либо другие многоатомные спирты или моносахаридные спирты, обладающие осмотическими свойствами (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного

Старая редакция	Новая редакция
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.	<table><tr><td></td><td></td><td>применения этих препаратов.</td></tr></table> Сокращения: ↑ = увеличение; ↓ = уменьшение; ↔ = нет существенных изменений; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; CL/F = кажущийся общий клиренс. Были зарегистрированы случаи обострения анемии в связи с применением рибавирина, когда в схему лечения ВИЧ-инфекции был включен зидовудин, однако точный механизм данного явления в настоящее время неизвестен. Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи с повышенным риском развития анемии. В случае применения комбинированной АРТ, содержащей зидовудин, следует рассмотреть возможность замены зидовудина. Это особенно важно для пациентов с наличием в анамнезе анемии, вызванной применением зидовудина. Сопутствующее лечение, в особенности интенсивная терапия, потенциально нефротоксическими или миелосупрессивными лекарственными препаратами (такими как: пентамидин для системного применения, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) также может привести к повышению риска развития нежелательных реакций на зидовудин. В случае необходимости одновременного применения препарата Тризивир® и любого из перечисленных лекарственных препаратов требуется особенно тщательный контроль за функцией почек и гематологическими показателями. При необходимости следует уменьшить дозу одного или нескольких лекарственных препаратов. Ограниченные данные, полученные в ходе клинических исследований, не указывают на значительное повышение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при одновременном применении с ко-тримоксазолом (см. выше информацию о взаимодействии ламивудина и ко-тримоксазола), пентамидином в форме аэрозоля, пириметамином и ацикловиром в профилактических дозах.

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** В данном разделе представлены особые указания относительно применения абакавира, ламивудина и зидовудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к комбинированному препарату Тризивир®. **Реакции гиперчувствительности** Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся появлением лихорадки и/или сыпи и другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. РГЧ наблюдались при применении абакавира, некоторые из них представляли угрозу для жизни и в редких случаях приводили к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск развития РГЧ к абакавиру повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Однако РГЧ к абакавиру также отмечались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля. *Следует придерживаться следующих правил:* • Статус в отношении аллеля HLA-B*5701 должен быть установлен в

Старая редакция	Новая редакция
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**	обязательном порядке до начала терапии абакавиром. • Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Тризивир® у пациентов с положительным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом в отношении HLA-B*5701, у которых ранее была заподозрена РГЧ к абакавиру во время терапии с применением абакавира. • 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. • После прекращения лечения препаратом Тризивир® по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Тризивир® или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир**. • Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ к абакавиру может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ, как правило, протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход. • Пациентов с подозрением на РГЧ следует проинструктировать о необходимости передачи остатков препарата Тризивир® лечащему врачу во

Старая редакция	Новая редакция
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*	избежание возобновления приема абакавира. *Клиническая картина РГЧ к абакавиру* РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции — 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут развиваться в любой момент проведения терапии**. Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь. 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**. При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, возрастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, эти симптомы исчезают после прекращения применения абакавира. В редких случаях у пациентов, прекративших прием абакавира по иным причинам, чем симптомы РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов следует проводить только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Лактоацидоз** При применении зидовудина были зарегистрированы случаи развития лактоацидоза, обычно с гепатомегалией и стеатозом печени. Ранние проявления (симптоматическая гиперлактатемия) включают незначительные симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота и боли в животе), неспецифическое общее недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе моторная слабость). Лактоацидоз характеризуется высокой смертностью и может развиваться на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности. Лактоацидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения. Лечение зидовудином необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. Следует соблюдать осторожность при применении зидовудина для лечения любого пациента (в особенности — женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, получающие лечение

Старая редакция	Новая редакция
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	интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска. Пациенты с повышенным риском должны находиться под тщательным наблюдением. **Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия** Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, которые подвергались воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом это относится к схемам лечения, включающим зидовудин. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являлись транзиторными. Были зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами.

Старая редакция	Новая редакция
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	Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **Липоатрофия** Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что обусловлено митохондриальной токсичностью. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, наиболее выраженная в области лица, конечностей и ягодиц, может быть необратима после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии зидовудином и препаратами, содержащими зидовудин, пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии. При подозрении на развитие липоатрофии следует перейти на альтернативный режим терапии. **Вес и метаболические параметры** Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и образ жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако отсутствуют веские доказательства относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Определение концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо

Старая редакция	Новая редакция
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	корректировать в соответствии с 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 (1200–1500 мг/сутки), а также у пациентов со сниженным костномозговым резервом до начала лечения, особенно на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Поэтому у пациентов, принимающих препарат Тризивир®, необходимо тщательно контролировать гематологические показатели. Данные гематологические нарушения обычно возникают 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 менее 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

Старая редакция	Новая редакция
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	зидовудина. Поскольку при применении препарата Тризивир® коррекция дозы невозможна, таким пациентам следует назначать зидовудин, абакавир и ламивудин в виде отдельных препаратов. Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкциям по применению отдельных препаратов зидовудина, абакавира и ламивудина. **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, предполагающих возможность развития панкреатита, лечение препаратом Тризивир® следует немедленно прекратить. **Заболевания печени** В случае, если ламивудин применяется одновременно для лечения ВИЧ-инфекции и инфекции вирусом гепатита В, за дополнительной информацией относительно использования ламивудина для лечения инфекции гепатита В следует обратиться к инструкции по медицинскому применению для препаратов ламивудина в дозировке 100 мг. Эффективность и безопасность препарата Тризивир® не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Тризивир® противопоказан пациентам с нарушением функции печени.

Старая редакция	Новая редакция
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	Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов. При прекращении применения препарата Тризивир® у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В рекомендуется проведение периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В, так как прекращение приема ламивудина может привести к обострению гепатита. 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. **Сопутствующий вирусный гепатит В или С** Не рекомендуется одновременное применение зидовудина и рибавирина по причине повышенного риска развития анемии.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Дети и подростки** В связи с невозможностью коррекции дозы противопоказано применение препарата Тризивир® у детей и подростков в возрасте до 12 лет и/или с массой тела менее 40 кг. **Синдром восстановления иммунитета** У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Появление любых симптомов воспаления требует обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии. **Остеонекроз** Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у

Старая редакция	Новая редакция
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,	пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию (кАРТ). Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. **Оппортунистические инфекции** Пациентов следует проинформировать о том, что применение препарата Тризивир® или любых других антиретровирусных препаратов не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний. **Инфаркт миокарда** Наблюдательные исследования продемонстрировали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и применением абакавира. В них принимали участие в основном пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное количество случаев инфаркта миокарда и не позволяют исключить незначительное повышение риска его возникновения. В целом, данные, полученные от наблюдаемых когорт и в ходе рандомизированных исследований, несколько противоречивы и таким образом не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. На сегодняшний день не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное

Старая редакция	Новая редакция
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	увеличение риска. При назначении препарата Тризивир® следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии). **Передача ВИЧ-инфекции** Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными руководствами. **Лекарственные взаимодействия** В настоящее время недостаточно данных по эффективности и безопасности одновременного применения препарата Тризивир® с ННИОТ и ИП. Препарат Тризивир® не следует применять одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин. Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина. Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.

Старая редакция	Новая редакция
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.	

Старая редакция	Новая редакция
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 + зидовудин + ламивудин** **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;	

Старая редакция	Новая редакция
- 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.	
[раздел отсутствует]	**ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНАЯ КАРТОЧКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА** На внутреннем клапане картонной пачки на русском языке напечатана предупредительная карточка для пациента с информацией о реакциях гиперчувствительности: ***Предупредительная карточка для пациента*** **Внимание!** **Тризивир®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой** **абакавир + зидовудин + ламивудин** **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**

Старая редакция	Новая редакция
	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.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Орлова О.А.