МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N014918/02- 04 05 17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭПИВИР® / EPIVIR®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания
«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша
ЗАО «Биннофарм», Россия

Изменение № 13

Дата внесения Изменения «___» 04 05 17 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином, как в качестве монотерапии, так и при его сочетанном применении с другими антиретровирусными препаратами. Однако, в отношении многих нежелательных реакций неясно, вызваны ли они лекарственными препаратами или являются осложнениями собственно ВИЧ-инфекции. Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: *очень часто* (> 1/10), *часто* (> 1/100, < 1/10), *нечасто* (> 1/1000, < 1/100), *редко* (> 1/10 000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000). *Со стороны органов кроветворения* Нечасто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином. **Нежелательные реакции, оцененные как связанные или возможно связанные с терапией ламивудином, перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом**: *очень часто* (> 1/10), *часто* (> 1/100, < 1/10), *нечасто* (> 1/1000, < 1/100), *редко* (> 1/10 000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000). **В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.** ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

Старая редакция	Новая редакция
Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.	Нечасто: нейтропения **и** анемия **(иногда тяжелые),** тромбоцитопения.
Со стороны обмена веществ	Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.
Часто: повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке.	***Нарушения** со стороны обмена веществ **и питания***
Редко: лактоацидоз; перераспределение/накопление подкожно-жировой клетчатки; частота развития зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.	Часто: гиперлактатемия.
Со стороны нервной системы	**Очень** редко: лактоацидоз.
Часто: головная боль, бессонница.	***Нарушения** со стороны нервной системы*
Очень редко: парестезии; описаны случаи развития периферической нейропатии.	Часто: головная боль, бессонница.
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень редко: периферическая нейропатия, **в том числе** парестезии.
Часто: тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота и спастические боли в животе, диарея.	***Нарушения** со стороны дыхательной системы, органов **грудной клетки** и средостения*
Редко: панкреатит; повышение активности сывороточной амилазы.	Часто: кашель, назальные симптомы.
Со стороны гепатобилиарной системы	***Нарушения** со стороны желудочно-кишечного тракта*
Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)).	Часто: тошнота, рвота, боль **или спазмы** в животе, диарея.
Редко: гепатит.	Редко: панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.
	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
	Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).
	Редко: гепатит.
	Нарушения** со стороны кожи и **подкожных тканей

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны кожи и ее производных Часто: сыпь, алопеция. Редко: ангионевротический отек. *Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани* Часто: артралгия, мышечные нарушения. Редко: рабдомиолиз. *Со стороны дыхательной системы и органов средостения* Часто: кашель, назальные симптомы. *Прочие* Часто: чувство усталости, недомогание, лихорадка. Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия (частота встречаемости неизвестна). Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРТ могут возникнуть воспалительные реакции на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), происходящих в условиях иммунной	Часто: сыпь, алопеция. Редко: ангионевротический отек. ***Нарушения** со стороны **скелетно-мышечной и соединительной ткани*** Часто: артралгия, мышечные нарушения. Редко: рабдомиолиз. ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** Часто: чувство усталости, недомогание, лихорадка. **Зарегистрированы** случаи остеонекроза, **особенно** у пациентов с **общепризнанными** факторами риска, **на продвинутой** стадии ВИЧ-инфекции или **при длительной** комбинированной антиретровирусной терапии. Частота встречаемости **этого явления** неизвестна. **Во время проведения антиретровирусной терапии может отмечаться увеличение массы тела, а также повышение концентрации глюкозы и липидов в крови.** У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом **на момент** начала комбинированной **антиретровирусной терапии возможно развитие** воспалительной реакции **на фоне** бессимптомных оппортунистических инфекций **или их остаточных явлений.** Также были зарегистрированы случаи **развития** аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) **на фоне восстановления иммунитета,** однако **время первичных проявлений варьировало** и **заболевание** могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Старая редакция	Новая редакция
реактивации, однако представленные сроки проявления заболевания являются более разнообразными, и эти явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.	***Дети*** **669 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, инфицированных ВИЧ-1, которые получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки, принимали участие в исследовании ARROW Trial (COL105677). У пациентов детского возраста, принимавших препарат один или два раза в сутки, не были выявлены дополнительные проблемы, связанные с безопасностью, по сравнению со взрослыми.**
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Исследования взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами крайне низка, поскольку ламивудин слабо метаболизируется, в незначительной степени связывается с белками плазмы крови и выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Ламивудин выводится из организма преимущественно путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с препаратами, имеющими такой же механизм выведения, например с триметопримом. Другие препараты (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Препараты, которые выводятся преимущественно путем активной почечной секреции через систему транспорта органических анионов или	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Исследования **лекарственных** взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов. Метаболическое взаимодействие ламивудина с другими препаратами **маловероятно в связи с его незначительным метаболизмом, ограниченным связыванием** с белками плазмы крови и **практически полным выведением через почки** в неизмененном виде. Одновременное применение **комбинации** триметоприм + сульфаметоксазол в дозе 160 **мг** + 800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма; **наличие сульфаметоксазола не оказывает влияния**. Однако, **за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция** дозы ламивудина не требуется. **Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. В случае, когда одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным,**

Старая редакция	Новая редакция
посредством клубочковой фильтрации, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином. *Зидовудин* При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %) увеличение C_{max} зидовудина в плазме, при этом AUC существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина. *Триметоприм/сульфаметоксазол* Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола в дозе 160/800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма. Однако при отсутствии нарушения функции почек снижения дозы ламивудина не требуется. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемого для лечения пневмонии (вызванной *Pneumocystis carinii)* и токсоплазмоза, не изучено и его следует избегать. *Залцитабин* Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном приеме этих препаратов. В связи с этим не рекомендуется принимать препарат Эпивир® в сочетании с залцитабином. *Эмтрицитабин* При одновременном применении ламивудин может замедлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм	**пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Следует избегать** совместного применения ламивудина с высокими дозами ко-тримоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, и токсоплазмоза. Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с **другими одновременно применяемыми лекарственными** препаратами, **в особенности теми, у которых основным механизмом выведения является активная канальцевая секреция через систему транспорта органических катионов** (например, триметоприм). Другие **действующие вещества** (например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. **Аналоги нуклеозидов (например, диданозин, зидовудин) не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.** При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28 %) увеличение C_{max} зидовудина в плазме **крови**, при этом **общая экспозиция** (AUC) существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина. **Препарат Эпивир® не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин, в связи с его сходством с данными препаратами. Кроме того, препарат Эпивир® не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.**

Старая редакция	Новая редакция
развития резистентности и к ламивудину, и к эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же кодоне гена ОТ ВИЧ (M184V), и поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется. Следует рассматривать возможность взаимодействий с другими лекарственными препаратами, применяемыми одновременно, особенно если их основным путем выведения является активная секреция почками посредством системы транспорта органических катионов; к таким препаратам относится триметоприм. Другие лекарственные препараты (например, ранитидин, циметидин) выводятся при помощи данного механизма лишь частично, и было показано, что они не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин, зидовудин) не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно. *In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что является причиной потенциального риска потери эффективности кладрибина в случае применения такой комбинации в клинической практике. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Следовательно, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.	*In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что **приводит к** потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае **комбинирования** в **условиях** клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. **Поэтому** одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано. **Цитохром CYP3A не вовлечен в метаболизм ламивудина, поэтому взаимодействие с лекарственными препаратами, которые метаболизируются этой системой (например, с ингибиторами протеазы), маловероятно.**

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**
Применение препарата Эпивир® в качестве монотерапии не рекомендуется.	Применение препарата Эпивир® в качестве монотерапии не рекомендуется.
Передача ВИЧ-инфекции	**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. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.	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. Поэтому пациенты должны **продолжать** соблюдать соответствующие меры предосторожности.
Оппортунистические инфекции	**Оппортунистические инфекции**
У пациентов, получающих препарат Эпивир® или другие антиретровирусные препараты, могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.	У пациентов, получающих препарат Эпивир® или другие антиретровирусные препараты, могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врач**ей**, имеющ**их** опыт лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.
Нарушение функции почек	**Нарушение функции почек**
У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому требуется коррекция дозы.	У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому **таким пациентам** требуется коррекция дозы.
Панкреатит	**Панкреатит**
У пациентов, принимавших препарат Эпивир®, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием — ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Эпивир® необходимо немедленно	У **некоторых** пациентов, принимавших препарат Эпивир®, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение **действием** лекарственн**ого** препарат**а** или **является следствием** основн**ого** заболевани**я —** ВИЧ-инфекци**и**. Лечение препаратом Эпивир® необходимо

Старая редакция	Новая редакция
прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение значений биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит.	немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение значений биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит.
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 в виде отдельных препаратов или комбинаций, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин. Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются общая слабость, анорексия, стремительная необъяснимая потеря массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе) и органов дыхания (одышка и тахипноэ), неврологические симптомы (включая моторную слабость). Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. Лактоацидоз может развиться после нескольких месяцев лечения. Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно — женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом	**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 в виде отдельных препаратов или **в** комбинаци**и**, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин. Клинические **симптомы, которые могут указывать на развитие** лактоацидоза, **включают** общ**ую** слабость, анорексию, стремительн**ую** необъяснимую потер**ю** массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе) и органов дыхания (одышка и тахипноэ), неврологические симптомы (включая моторную слабость). Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз. Лактоацидоз **обычно развивается** после нескольких месяцев лечения. Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно — женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом

Старая редакция	Новая редакция
или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).	или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).
Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия	**Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия**
Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, наиболее выраженно это проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов, преимущественно терапию, включающую зидовудин. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные нарушения транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность развития митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по	Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, **что** наиболее **ярко** проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. **Зарегистрированы** случаи развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, **подверженных воздействию аналогов нуклеозидов** внутриутробно и/или после рождения; **главным образом эти случаи были связаны со схемами лечения, содержащими зидовудин**. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные нарушения транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность развития 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
применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **Синдром восстановления иммунитета** У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций с развитием серьезных клинических состояний или обострением симптомов. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная 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) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение. **Заболевания печени** 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	**Представленные** данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **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 стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики**. 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 jirovecii* (*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. **Заболевания печени** Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых и

Старая редакция	Новая редакция
ознакомиться с соответствующей инструкцией по применению данных лекарственных препаратов. Клинические исследования и данные об опыте пострегистрационного применения препарата Эпивир® свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема препарата Эпивир®, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. После окончания терапии препаратом Эпивир® у пациентов с сочетанной инфекцией, вызванной ВИЧ и вирусом гепатита В, необходимо следить за биохимическими показателями функции печени и маркерами репликации вируса гепатита В. 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. **Остеонекроз** Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы	потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующ**ими** инструкци**ями** по применению данных лекарственных препаратов. **Результаты** клинических исследований и данные пострегистрационного **наблюдения указывают на то**, что у некоторых пациентов с сопутствующим **хроническим** вирусным гепатитом В (HBV) **при отмене** препарата Эпивир® могут **возникать** клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита, **которые** мо**гут** иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. **В случае отмены** препарата Эпивир® у пациентов с **сопутствующим вирусным** гепатит**ом** В **следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля** функции печени и маркер**ов** репликации вируса гепатита В. У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активн**ую форму** хроническ**ого** гепатит**а**, 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. **Остеонекроз** Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов,

Старая редакция	Новая редакция
тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. **Тройная нуклеозидная терапия** Были получены сообщения о высокой частоте случаев вирусологической неудачи и возникновении резистентности на раннем этапе при приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме 1 раз в сутки. **Масса тела и обмен веществ** Масса тела, а также концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, для увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями. Препарат Эпивир® не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин. Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.	употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на **продвинутой** стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. **Тройная нуклеозидная терапия** Были получены сообщения о высокой частоте случаев вирусологической неудачи и возникновении резистентности на раннем этапе при приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме **один** раз в сутки. **Масса тела и обмен веществ** Масса тела, а также концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, **в отношении** увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ-**инфекции**. Нарушения липидного обмена необходимо **корректировать в соответствии с** клиническими проявлениями. Препарат Эпивир® не следует применять одновременно с препаратами, содержащими

Старая редакция	Новая редакция
	ламивудин или эмтрицитабин. Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Орлова О.А.