ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ЗЕРИТ®,
Капсулы
30 мг, 40 мг
Бристол-Майерс Сквибб, Франция

Регистрационное удостоверение: П N015401/01

ИЗМЕНЕНИЕ № 1

Срок введения Изменения с « 29 **»** 06 **20**10 **г.**

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** более продолжительна при комбинированной терапии тремя Применение препарата Зерит в составе комбинированной терапии приводит к увеличению числа CD4 положительных клеток, что вызвано снижением активности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и уменьшением концентрации ВИЧ РНК. Вирусная супрессия препаратами по сравнению с комбинированной терапией двумя лекарственными средствами. **Механизм действия** Ставудин - противовирусное средство, синтетический аналог нуклеозида тимидина, подавляет репликацию ВИЧ в культивируемых клетках человека. После попадания в клетку ставудин под действием клеточных ферментов превращается в активный метаболит ставудинтрифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ за счет конкуренции с природным субстратом тимидинтрифосфатом. Благодаря отсутствию в молекуле 3'-гидроксильных групп, необходимых для построения ДНК,	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** более продолжительна при комбинированной терапии тремя Применение препарата Зерит в составе комбинированной терапии приводит к увеличению числа CD4 положительных клеток, что вызвано снижением активности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и уменьшением концентрации ВИЧ РНК. Вирусная супрессия препаратами по сравнению с комбинированной терапией двумя лекарственными средствами. **Механизм действия** Ставудин - противовирусное средство, синтетический аналог нуклеозида тимидина, подавляет репликацию ВИЧ в культивируемых клетках человека. После попадания в клетку ставудин под действием клеточных ферментов превращается в активный метаболит ставудинтрифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ за счет конкуренции с природным субстратом тимидинтрифосфатом. Благодаря отсутствию в молекуле 3'-гидроксильных групп, необходимых для построения ДНК,

Старая редакция	Новая редакция
ставудина трифосфат ингибирует синтез вирусной ДНК. Наряду с обратной транскриптазой, клеточная ДНК-полимераза γ также чувствительна к ингибированию ставудинтрифосфатом, в то время как для ингибирования клеточных ДНК-полимераз α и β требуются количества ставудина, в 4000 и 40 раз (соответственно) превышающие, количество ставудина, приводящего к ингибированию обратной транскриптазы. Изучение ингибирующей активности ставудина в комбинации с **зидовудином** показало, что оба препарата фосфорилируются клеточной тимидинкиназой. Однако, превращение зидовудина в активную форму происходит быстрее, чем превращение ставудина в активный метаболит ставудинтрифосфат. В связи с этим комбинированное лечение этими препаратами не рекомендуется.	ставудина трифосфат ингибирует синтез вирусной ДНК. Наряду с обратной транскриптазой, клеточная ДНК-полимераза γ также чувствительна к ингибированию ставудинтрифосфатом, в то время как для ингибирования клеточных ДНК-полимераз α и β требуются количества ставудина, в 4000 и 40 раз (соответственно) превышающие, количество ставудина, приводящего к ингибированию обратной транскриптазы. Изучение ингибирующей активности ставудина в комбинации с **зидовудином** показало, что оба препарата фосфорилируются клеточной тимидинкиназой. Однако, превращение зидовудина в активную форму происходит быстрее, чем превращение ставудина в активный метаболит ставудинтрифосфат. В связи с этим комбинированное лечение этими препаратами не рекомендуется. **Резистентность и перекрестная резистентность** Чувствительность к ставудину изучали на культуре клеток, выделенных у пациентов, получавших ставудин. Выявлено снижение чувствительности к ставудину после длительного курса лечения; при этом обнаружено несколько случаев множественной резистентности к аналогам нуклеозидов. Наблюдались также случаи перекрестной резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. Так, длительное лечение ставудином может индуцировать или поддерживать резистентность к зидовудину. При наличии мутаций гена ВИЧ-1 (особенно M41L и T215Y) в результате лечения аналогами нуклеозидов назначение ставудина не рекомендуется.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ **Побочные эффекты, которые часто отмечаются при использовании различных терапевтических схем с применением препарата Зерит:** Периферическая нейропатия, лактоацидоз, панкреатит, гепатит, печеночная недостаточность. **Периферическая нейропатия/периферические неврологические симптомы:** при применении схемы **ставудин + ламивудин + эфавиренз** частота периферических неврологических симптомов составила 19%. **Панкреатит:** панкреатит, иногда с летальным исходом, отмечался у более 1% пациентов, получавших Зерит в составе комбинированной терапии. **Лактоацидоз:** случаи лактоацидоза, иногда с летальным исходом, отмечались при применении нуклеозидных аналогов. Мышечная слабость отмечалась в редких случаях при применении препарата Зерит в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Гепатит или печеночная недостаточность**, иногда с летальным исходом, отмечались при применении препарата Зерит и других нуклеозидных аналогов. Ниже приводится частота побочных реакций при применении препарата Зерит в виде комбинированной терапии в соответствии с общепринятой классификацией: Очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000). **Ставудин + ламивудин + эфавиренз:** *Со стороны эндокринной системы:* нечасто – гинекомастия; *Со стороны органов пищеварения:* часто – диарея, абдоминальные боли, тошнота,	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **Побочные эффекты, которые часто отмечаются при использовании различных терапевтических схем с применением препарата Зерит:** Периферическая нейропатия, лактоацидоз, панкреатит, гепатит, печеночная недостаточность. **Периферическая нейропатия/периферические неврологические симптомы:** при применении схемы **ставудин + ламивудин + эфавиренз** частота периферических неврологических симптомов составила 19%. **Панкреатит:** панкреатит, иногда с летальным исходом, отмечался у более 1% пациентов, получавших Зерит в составе комбинированной терапии. **Лактоацидоз:** случаи лактоацидоза, иногда с летальным исходом, отмечались при применении нуклеозидных аналогов. Мышечная слабость отмечалась в редких случаях при применении препарата Зерит в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Гепатит или печеночная недостаточность**, иногда с летальным исходом, отмечались при применении препарата Зерит и других нуклеозидных аналогов. Ниже приводится частота побочных реакций при применении препарата Зерит в виде комбинированной терапии в соответствии с общепринятой классификацией: Очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000). **Ставудин + ламивудин + эфавиренз:** *Со стороны эндокринной системы:* нечасто – гинекомастия; *Со стороны органов пищеварения:* часто – диарея, абдоминальные боли, тошнота,

Старая редакция	Новая редакция
диспепсия; нечасто – панкреатит, рвота, гепатит, желтуха; *Метаболические нарушения:* часто – липоатрофия, липодистрофия; нечасто – лактоацидоз (иногда с мышечной слабостью), анорексия; *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* нечасто – артралгия, миалгия; *Со стороны нервной системы:* часто – депрессия, периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит, головокружение, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, патологические мысли, тревожность, эмоциональная лабильность; *Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто – сыпь, зуд; нечасто – крапивница. *Организм в целом:* часто – усталость; нечасто - астения **Ставудин + ламивудин + индинавир**: *Со стороны органов пищеварения:* очень часто – диарея, тошнота, рвота; *Со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит, головная боль. **Ставудин + диданозин + индинавир**: *Со стороны органов пищеварения:* очень часто – диарея, тошнота, рвота; *Со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит. *Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* очень часто – сыпь. **Постмаркетинговые данные о побочных эффектах, зарегистрированных при применении ставудина** *Со стороны системы крови и органов кроветворения:* частота неизвестна - анемия, нейтропения, тромбоцитопения; *Метаболические нарушения:* часто – асимптоматическая гиперлактатемия; частота неизвестна – лактоацидоз; *Со стороны эндокринной системы:* частота неизвестна - сахарный диабет,	диспепсия; нечасто – панкреатит, рвота, гепатит, желтуха; *Метаболические нарушения:* часто – липоатрофия, липодистрофия; нечасто – лактоацидоз (иногда с мышечной слабостью), анорексия; *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* нечасто – артралгия, миалгия; *Со стороны нервной системы:* часто – депрессия, периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит, головокружение, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, патологические мысли, тревожность, эмоциональная лабильность; *Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто – сыпь, зуд; нечасто – крапивница. *Организм в целом:* часто – усталость; нечасто – астения **Ставудин + ламивудин + индинавир**: *Со стороны органов пищеварения:* очень часто – диарея, тошнота, рвота; *Со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит, головная боль. **Ставудин + диданозин + индинавир**: *Со стороны органов пищеварения:* очень часто – диарея, тошнота, рвота; *Со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая нейропатия, парестезия, периферический неврит. *Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* очень часто – сыпь. **Постмаркетинговые данные о побочных эффектах, зарегистрированных при применении ставудина** *Со стороны системы крови и органов кроветворения:* частота неизвестна – макроцитоз, анемия, нейтропения, тромбоцитопения; *Метаболические нарушения:* часто – асимптоматическая гиперлактатемия; частота неизвестна – лактоацидоз, липоатрофия, липодистрофия

Старая редакция	Новая редакция
гипергликемия; *Со стороны печени:* частота неизвестна - стеатоз печени, гепатит и печеночная недостаточность; *Со стороны нервной системы:* частота неизвестна - выраженная мышечная слабость (чаще всего при гиперлактатемии или лактоацидозе); **Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные при комбинировании терапии Зеритом с другими препаратами:** - Комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + индинавир**: билирубин >2.6 х ВГН (верхняя граница нормы) (7%); АСТ >5 х ВГН (5%); АЛТ >5 х ВГН (6%); липаза >2 х ВГН (6%). - Комбинированная терапия **ставудин + диданозин + индинавир:** билирубин >2.6 х ВГН (16%), АСТ >5 х ВГН (7%), АЛТ >5 х ВГН (8%), липаза >2 х ВГН (5%). **Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные у пациентов, получающих антиретровисную терапию впервые**: - Комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + эфавиренз**: АСТ >5 х ВГН (3%), АЛТ >5 х ВГН (3%), липаза >2 х ВГН (3%). **Дети:** В клинических исследованиях побочные эффекты препарата у детей (с момента рождения и до пубертатного периода) и взрослых больных были схожими. Развитие периферической нейропатии у детей наблюдалось реже, чем у взрослых, однако ее симптомы у детей сложнее поддаются выявлению.	*Со стороны эндокринной системы:* частота неизвестна - сахарный диабет, гипергликемия; *Со стороны печени:* частота неизвестна - стеатоз печени, гепатит и печеночная недостаточность; *Со стороны нервной системы:* частота неизвестна - выраженная мышечная слабость (чаще всего при гиперлактатемии или лактоацидозе); **Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные при комбинировании терапии Зеритом с другими препаратами:** - Комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + индинавир**: билирубин >2.6 х ВГН (верхняя граница нормы) (7%); АСТ >5 х ВГН (5%); АЛТ >5 х ВГН (6%); липаза >2 х ВГН (6%). - Комбинированная терапия **ставудин + диданозин + индинавир:** билирубин >2.6 х ВГН (16%), АСТ >5 х ВГН (7%), АЛТ >5 х ВГН (8%), липаза >2 х ВГН (5%). **Изменения лабораторных показателей, зарегистрированные у пациентов, получающих антиретровисную терапию впервые**: - Комбинированная терапия **ставудин + ламивудин + эфавиренз**: АСТ >5 х ВГН (3%), АЛТ >5 х ВГН (3%), липаза >2 х ВГН (3%). **Дети:** В клинических исследованиях побочные эффекты препарата у детей (с момента рождения и до пубертатного периода) и взрослых больных были схожими. Развитие периферической нейропатии у детей наблюдалось реже, чем у взрослых, однако ее симптомы у детей сложнее поддаются выявлению.

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития **периферической нейропатии** и периферической нейропатией в анамнезе. Периферическая нейропатия является серьезным, дозозависимым побочным эффектом применения препарата, чаще он наблюдается у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, с периферической нейропатией в анамнезе, а также при применении в комбинации с нейротоксичными препаратами, включая диданозин. Случаи периферической нейропатии, иногда серьезной, отмечались у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших гидроксикарбамид в комбинации с антиретровирусными препаратами, включая диданозин и/или ставудин. Следует вести тщательное наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления таких признаков периферической нейропатии, как онемение, покалывание и болезненность в кистях рук и стопах. При появлении этих симптомов лечение следует немедленно прекратить. Обычно при своевременном прекращении терапии симптомы нейропатии исчезают, в этом случае лечение можно возобновить. Иногда после отмены лечения признаки нейропатии не исчезают, а, напротив, временно усиливаются. Развитие **панкреатита** обычно связывают с прогрессированием заболевания или с применением препаратов (до назначения ставудина или одновременно с ним), которые могут вызывать данный побочный эффект. Частота развития панкреатита не зависит от дозы; в редких случаях отмечался летальный исход. Риск рецидива повышен у пациентов с панкреатитом в анамнезе:	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском развития **периферической нейропатии** и периферической нейропатией в анамнезе. Периферическая нейропатия является серьезным, дозозависимым побочным эффектом применения препарата, чаще он наблюдается у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, с периферической нейропатией в анамнезе, а также при применении в комбинации с нейротоксичными препаратами, включая диданозин. Случаи периферической нейропатии, иногда серьезной, отмечались у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших гидроксикарбамид в комбинации с антиретровирусными препаратами, включая диданозин и/или ставудин. Следует вести тщательное наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления таких признаков периферической нейропатии, как онемение, покалывание и болезненность в кистях рук и стопах. При появлении этих симптомов лечение следует немедленно прекратить. Обычно при своевременном прекращении терапии симптомы нейропатии исчезают, в этом случае лечение можно возобновить. Иногда после отмены лечения признаки нейропатии не исчезают, а, напротив, временно усиливаются. Развитие **панкреатита** обычно связывают с прогрессированием заболевания или с применением препаратов (до назначения ставудина или одновременно с ним), которые могут вызывать данный побочный эффект. Частота развития панкреатита не зависит от дозы; в редких случаях отмечался летальный исход. Риск рецидива повышен у пациентов с панкреатитом в

Старая редакция	Новая редакция
панкреатит при лечении ставудином отмечался у 5% пациентов с панкреатитом в анамнезе и у 2% - без панкреатита в анамнезе. Панкреатит различной степени тяжести, вплоть до летального исхода, был зарегистрирован у пациентов, получающих терапию комбинацией ставудин + диданозин или ставудин + диданозин + гидроксикарбамид. При появлении симптомов панкреатита комбинированное лечение ставудина с диданозином и другими препаратами, оказывающими токсическое действие на поджелудочную железу, должно быть прекращено. Возобновление терапии ставудином после подтверждения диагноза панкреатита следует проводить с особой осторожностью, пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением, применение и диданозина и гидроксикарбамида следует исключить. **Лактоацидоз, тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией**, иногда с летальным исходом, как и при применении других нуклеозидных аналогов, нечасто отмечались при применении ставудина. Факторами риска являются женский пол, ожирение и длительное использование нуклеозидных аналогов. Лактоацидоз с летальным исходом был зарегистрирован у беременной женщины при лечении ставудином и диданозином в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Зерит следует применять с особой осторожностью у пациентов с повышенным риском развития нарушений функции печени. Признаками развития симптоматической гиперлактатемии или лактоацидоза могут быть общая усталость, симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапная необъяснимое снижение массы	анамнезе: панкреатит при лечении ставудином отмечался у 5% пациентов с панкреатитом в анамнезе и у 2% - без панкреатита в анамнезе. Панкреатит различной степени тяжести, вплоть до летального исхода, был зарегистрирован у пациентов, получающих терапию комбинацией ставудин + диданозин или ставудин + диданозин + гидроксикарбамид. При появлении симптомов панкреатита комбинированное лечение ставудина с диданозином и другими препаратами, оказывающими токсическое действие на поджелудочную железу, должно быть прекращено. Возобновление терапии ставудином после подтверждения диагноза панкреатита следует проводить с особой осторожностью, пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением, применение и диданозина и гидроксикарбамида следует исключить. **Лактоацидоз, тяжелая форма стеатоза с гепатомегалией**, иногда с летальным исходом, как и при применении других нуклеозидных аналогов, нечасто отмечались при применении ставудина. Факторами риска являются женский пол, ожирение и длительное использование нуклеозидных аналогов. Лактоацидоз с летальным исходом был зарегистрирован у беременной женщины при лечении ставудином и диданозином в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Зерит следует применять с особой осторожностью у пациентов с повышенным риском развития нарушений функции печени. Признаками развития симптоматической гиперлактатемии или лактоацидоза могут быть общая усталость, симптомы со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, боль в брюшной полости,

Старая редакция	Новая редакция
тела), симптомы со стороны дыхательной системы (учащенное дыхание, одышка), мышечная слабость, чаще связанная с симптоматической гиперлактатемией или синдромом лактоацидоза, в редких случаях отмечались при лечении ставудином. При появлении описанных симптомов или получении лабораторного подтверждения лактоацидоза или выраженной гепатотоксичности следует прекратить лечение препаратом. **Нарушение функции печени:** гепатит и печеночная недостаточность, иногда с летальным исходом, наблюдались у пациентов, получавших ставудин. Гепатотоксичность и печеночная недостаточность, в отдельных случаях с летальным исходом, наблюдались у пациентов, принимавших антиретровирусные препараты в сочетании с гидроксикарбамидом. Большинство летальных случаев отмечалось при назначении комбинированной терапии гидроксикарбамидом, диданозином и ставудином, поэтому применения данной схемы следует избегать. При применении комбинации антиретровирусных препаратов, а также при назначении Зерита пациентам с заболеваниями печени следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами; при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос об отмене лечения. **Нарушения функции почек:** клиренс ставудина снижается при снижении клиренса креатинина; поэтому дозу ставудина для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) следует корригировать. **Перераспределение жировой клетчатки.** У пациентов, получающих	внезапная необъяснимое снижение массы тела), симптомы со стороны дыхательной системы (учащенное дыхание, одышка), мышечная слабость, чаще связанная с симптоматической гиперлактатемией или синдромом лактоацидоза, в редких случаях отмечались при лечении ставудином. При появлении описанных симптомов или получении лабораторного подтверждения лактоацидоза или выраженной гепатотоксичности следует прекратить лечение препаратом. **Нарушение функции печени:** гепатит и печеночная недостаточность, иногда с летальным исходом, наблюдались у пациентов, получавших ставудин. Гепатотоксичность и печеночная недостаточность, в отдельных случаях с летальным исходом, наблюдались у пациентов, принимавших антиретровирусные препараты в сочетании с гидроксикарбамидом. Большинство летальных случаев отмечалось при назначении комбинированной терапии гидроксикарбамидом, диданозином и ставудином, поэтому применения данной схемы следует избегать. При применении комбинации антиретровирусных препаратов, а также при назначении Зерита пациентам с заболеваниями печени следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами; при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос об отмене лечения. **Нарушения функции почек:** клиренс ставудина снижается при снижении клиренса креатинина; поэтому дозу ставудина для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) следует корригировать. **Перераспределение жировой клетчатки.**

Старая редакция	Новая редакция
антиретровирусную терапию, отмечались случаи перераспределения/ аккумуляции жировой клетчатки, что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный горб»), уменьшением количества жировой клетчатки конечностей и лица, увеличение груди, «кушингоидное лицо».	У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, отмечались случаи перераспределения/ аккумуляции жировой клетчатки (липодистрофия/липоатрофия), что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением количества жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный горб»), уменьшением количества жировой клетчатки конечностей и лица, увеличение груди, «кушингоидное лицо». В рандомизированных сравнительных клинических исследованиях выявлено, что у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусной терапии, липодистрофия/липоатрофия отмечаются чаще при лечении ставудином, чем при назначении других аналогов нуклеозидов (тенофовира или абакавира). Данные явления носят кумулятивный характер, усиливаясь по мере длительности применения ставудина. Выраженность липодистрофии у пациентов, принимавших ставудин, уменьшается при переводе их на лечение тенофовиром или абакавиром; однако, клинические проявления липоатрофии при этом не уменьшаются. В каждом конкретном случае следует учитывать соотношение риска развития липодистрофии/липоатрофии и пользы от лечения ставудин-содержащими схемами; при высокой степни риска следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных схем лечения. Необходим тщательный мониторинг симптомов липодистрофии/липоатрофии у всех пациентов, принимающих ставудин.
Мышечная слабость. В редких случаях при лечении ставудином развивается мышечная слабость. Ее симптомы могут быть сходными с клиническими признаками синдрома Гийена – Барре (включая дыхательную недостаточность). Симптомы могут сохраниться или ухудшиться после	**Мышечная слабость.** В редких случаях при лечении ставудином развивается мышечная слабость. Ее симптомы могут быть сходными с клиническими признаками синдрома Гийена – Барре (включая дыхательную недостаточность). Симптомы

Старая редакция	Новая редакция
прекращения терапии. **Остеонекроз**. Случаи остеонекроза отмечались у пациентов, принимавших ставудин, особенно при длительном лечении антиретровирусными препаратами. В этиологии остеонекроза важную роль играют такие факторы, как лечение кортикостероидами, злоупотребление алкоголем, выраженная иммуносупрессия, ожирение. **Митохондриальная дисфункция.** В условиях in vitro и in vivo выявлена способность нуклеотидных и нуклеозидных аналогов вызывать повреждение митохондрий различной степени. Есть сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных детей, подвергшихся влиянию нуклеозидных аналогов внутриутробно или сразу после рождения. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции, часто преходящими, были анемия, нейтропения, гиперлактатемия и гиперлипаземия. Отмечались также более поздние проявления данного нарушения: гипертонус мускулатуры, судороги, аномалии поведения. **Пациенты старше 65 лет.** Следует тщательно наблюдать за пожилыми пациентами при назначении им лечения Зеритом, так как они представляют группу повышенного риска развития периферической нейропатии; кроме того, у данной возрастной группы в среднем выше частота нарушений функции почек, что следует учитывать при назначении Зерита. **Синдром восстановления иммунитета** отмечался у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе Зеритом. Следует	могут сохраниться или ухудшиться после прекращения терапии. **Остеонекроз**. Случаи остеонекроза отмечались у пациентов, принимавших ставудин, особенно при длительном лечении антиретровирусными препаратами. В этиологии остеонекроза важную роль играют такие факторы, как лечение кортикостероидами, злоупотребление алкоголем, выраженная иммуносупрессия, ожирение. **Митохондриальная дисфункция.** В условиях in vitro и in vivo выявлена способность нуклеотидных и нуклеозидных аналогов вызывать повреждение митохондрий различной степени. Есть сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных детей, подвергшихся влиянию нуклеозидных аналогов внутриутробно или сразу после рождения. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции, часто преходящими, были анемия, нейтропения, гиперлактатемия и гиперлипаземия. Отмечались также более поздние проявления данного нарушения: гипертонус мускулатуры, судороги, аномалии поведения. **Пациенты старше 65 лет.** Следует тщательно наблюдать за пожилыми пациентами при назначении им лечения Зеритом, так как они представляют группу повышенного риска развития периферической нейропатии; кроме того, у данной возрастной группы в среднем выше частота нарушений функции почек, что следует учитывать при назначении Зерита. **Синдром восстановления иммунитета** отмечался у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную

Старая редакция	Новая редакция
тщательно контролировать состояние пациентов с целью своевременного выявления любых воспалительных заболеваний и их лечения. **Влияние на способность управлять автомобилем и опасными механизмами** Влияние препарата на способность управлять автомобилем и опасными механизмами не изучалось, однако исходя из фармакодинамики препарата, можно предположить, что он не оказывает влияния на способность к концентрации внимания.	терапию, в том числе Зеритом. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью своевременного выявления любых воспалительных заболеваний и их лечения. **Влияние на способность управлять автомобилем и опасными механизмами** Влияние препарата на способность управлять автомобилем и опасными механизмами не изучалось, однако исходя из фармакодинамики препарата, можно предположить, что он не оказывает влияния на способность к концентрации внимания.

Менеджер департамента
нормативного обеспечения
ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

Общество с ограниченной ответственностью «Бристол-Майерс Сквибб» Г.Р. № 36661 Отдел регистрации и качества ИНН 7705022542 Москва

Н. Ю. Семенова