

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

от « 18 » 06 2014 г.

№ 432



**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Тризивир**

Торговое название

Тризивир

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит

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

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

состав оболочки: Опадрай® зеленый 03B11434: гипромеллоза, титана
диоксид (E171), полиэтиленгликоль, FD&C Blue №2/Indigo Carmine Aluminium
Lake (E132), железа оксид желтый (E172).

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, капсуловидной формы, сине-зеленого цвета, с надписью «GX LL1» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации. Зидовудин + ламивудин + абакавир.

Код АТХ J05AR04



Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Ламивудин, абакавир и зидовудин быстро и хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ламивудина, абакавира и зидовудина после перорального приема у взрослых составляет около 80-85 %, 83% и 60-70 %, соответственно. Фармакокинетические параметры абакавира, ламивудина и зидовудина не отличались, когда они назначались в составе препарата Тризивир или отдельно в составе препаратов Комбивир и Зиаген.

По показателям площадь под кривой соотношения концентрация – время общей концентрации в плазме крови (AUC) и максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}), Тризивир биоэквивалентен ламивудину в дозе 150 мг, зидовудину в дозе 300 мг и абакавиру в дозе 300 мг при их отдельном приеме. Прием пищи уменьшает скорость абсорбции Тризивира (небольшое снижение C_{max} , в среднем, на 18-32 %) и увеличивает T_{max} (приблизительно на 1 час), но не влияет на величину абсорбции. Эти данные не имеют клинического значения, и препарат Тризивир может применяться независимо от приема пищи.

При назначении Тризивира в терапевтических дозах пиковые показатели C_{max} для ламивудина, абакавира и зидовудина составляют 1.33, 3.49 и 1.56 мкг/мл соответственно.

Умеренное повышение показателя C_{max} наблюдалось при совместном применении зидовудина с ламивудином (на 28 %), тем не менее величина AUC значительно не менялась. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина. При совместном применении абакавир снижает C_{max} зидовудина на 20 % и ламивудина – на 35 %.

Распределение

Средний объем распределения для ламивудина, абакавира и зидовудина составляет соответственно 1.3; 0.8; 1.6 л/кг. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику во всем диапазоне терапевтических доз и невысокую способность связываться с альбумином плазмы крови (менее 36 % *in vitro*). Связь с белками плазмы крови зидовудина составляет от 34 % до 38 %, а абакавира - приблизительно 49 % *in vitro*. Это свидетельствует о том, что для Тризивира вероятность взаимодействия через механизм вытеснения лекарственных препаратов из связи с белками плазмы крови невысока.

Ламивудин, абакавир и зидовудин проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и обнаруживаются в спинномозговой жидкости (СМЖ). Средняя величина отношения концентрации ламивудина и зидовудина через 2-4 часа после приема внутрь в СМЖ и сыворотке соответственно составляла 0.12 и 0.5.

Отношение концентрации абакавира в СМЖ и плазме крови (AUC) составляет 30-44 %. Средняя концентрация абакавира в СМЖ через 1.5 часа после приема дозы 300 мг была 0.14 мкг/мл. Через 0.5 часа - 1 час после приема дозы 600 мг она составляла 0.13 мкг/мл, и через 3-4 часа возросла до 0.74 мкг/мл.

Полученные значения пиковых концентраций превышают IC_{50} абакавира в 9 раз по сравнению со значениями абакавира 0.08 мкг/мл, когда абакавир принимается в дозе 600 мг в сутки.

Метаболизм

Ламивудин выводится из организма в неизменном виде через почки. Лекарственные взаимодействия ламивудина маловероятны из-за небольшого печеночного метаболизма (5-10 %) и слабого связывания с белками плазмы крови.

50-80 % от принятой дозы зидовудина экскретируется через почки в виде 5'-глюкуронида.

Абакавир первично метаболизируется в печени, где при участии фермента алкогольдегидрогеназы, и посредством глюкуронизации образуются его метаболиты - 5'-карболовая кислота и 5'-глюкуроновая кислота, составляющие 66 % от дозы препарата, которая выводится из организма с мочой, менее 2 % абакавира выделяется с мочой в неизменном виде.

Выведение

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 часов. Почечный клиренс преобладает (>70 %) и осуществляется с помощью транспортной системы органических катионов, а средний системный клиренс равен приблизительно 0.32 л/час/кг. Элиминация ламивудина нарушается при почечной недостаточности, поэтому пациентам с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин требуется снижение его дозы.

Период полувыведения зидовудина, системный и почечный клиренс соответственно составляли 1.1 часа; 1.6 л/час/кг; 0.34 л/час/кг. Концентрация зидовудина в плазме крови возрастает при выраженной почечной недостаточности.

Средний период полувыведения абакавира составляет приблизительно 1.5 часа. Значительной кумуляции абакавира не наблюдается при многократном приеме по 300 мг 2 раза в сутки. Метаболизм абакавира протекает в печени, а последующая элиминация метаболитов осуществляется через почки.

Абакавир и его метаболиты составляют в моче около 83 % от полученной дозы, остальная ее часть выводится с фекалиями.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет данных по использованию Тризивира у пациентов с печеночной недостаточностью.

У пациентов с циррозом печени может наблюдаться кумуляция зидовудина вследствие снижения глюкуронизации.

Фармакокинетика ламивудина значительно не нарушается при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности.

Абакавир первично метаболизируется в печени. При легкой печеночной недостаточности наблюдается возрастание AUC в среднем в 1.89 раза, а периода полувыведения - в 1,58 раза. Скорость образования и выведения его метаболитов снижается. Таким образом, при легкой печеночной недостаточности рекомендуется снижение дозы абакавира.

Фармакокинетика абакавира не изучалась у пациентов со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности, поэтому прием препарата Тризивир у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности наблюдается снижение почечного клиренса ламивудина, следовательно, нарушается его элиминация. При значениях клиренса креатинина < 50 мл/мин рекомендуется снижение дозы препарата. Концентрация зидовудина в плазме крови возрастает при выраженной почечной недостаточности. Абакавир подвергается первичному метаболизму в печени, и менее 2 % препарата выводится в неизменном виде с мочой. Фармакокинетика абакавира одинакова при конечной стадии почечной недостаточности и при сохраненной функции почек. Когда требуется корректировка дозы ламивудина и зидовудина (клиренс креатинина <50 мл/мин), предпочтительнее назначать ламивудин, зидовудин и абакавир отдельно.

Фармакодинамика

Тризивир – комбинированный противовирусный препарат.

Ламивудин, зидовудин и абакавир являются аналогами нуклеозидов и ингибиторами фермента обратной транскриптазы, а также мощными избирательными ингибиторами вирусов иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1, ВИЧ-2).

Эти три вещества последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата (ТФ). Ламивудина трифосфат, абакавира трифосфат и зидовудина трифосфат являются субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Однако, главный механизм их противовирусной активности заключается во внедрении монофосфатных форм этих веществ в цепочку вирусной ДНК с последующим ее обрывом. Тризивир обнаруживает значительно меньшую аффинность к ДНК-полимеразам клеток человека.

Антивирусная активность Зиагена в культуре клеток не подавляется в случае совместного применения с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, зальцитабин, зидовудин) и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (невирапин) или ингибиторами протеазы (ампренавир).

Не наблюдалось эффекта антагонизма *in vitro* при назначении ламивудина и других противовирусных препаратов (абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин, зидовудин).

Не наблюдалось эффекта антагонизма *in vitro* при назначении зидовудина и других противовирусных препаратов (абакавир, диданозин, ламивудин, интерферон-альфа).

Резистентность

In vitro получены штаммы ВИЧ-1, резистентные к абакавиру и ламивудину. Резистентность к ламивудину обусловлена специфическими генотипическими изменениями в области M184V, а чаще M184V кодонов обратной транскриптазы.

Резистентность к абакавиру обусловлена специфическими генотипическими изменениями в области некоторых кодонов обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F) и развивается относительно медленно, обусловлена множественными мутациями вируса, в результате чего достигается 8-кратное увеличение IC_{50} по сравнению с диким штаммом ВИЧ. У штаммов, резистентных к абакавиру, наблюдается также снижение чувствительности к ламивудину, зальцитабину и/или диданозину, но чувствительность к зидовудину и ставудину сохраняется.

Снижение чувствительности к абакавиру было обнаружено у госпитальных штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, ранее получавших другие ингибиторы нуклеозидов или резистентных к ним.

Неэффективность начальной комбинированной терапии препаратом Тризивир обусловлена, главным образом, мутациями в одном кодоне M184V, что подтверждает мнение о необходимости проведения терапии второй линии.

Развитие перекрестной резистентности между абакавиром, зидовудином или ламивудином и ингибиторами протеаз или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы маловероятно.

Показания к применению

- лечение ВИЧ-инфекции у взрослых

Способ применения и дозы

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

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

Препарат Тризивир может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Препарат Тризивир не следует назначать, если масса тела пациентов менее 40 кг, поскольку таблетку делить на части нельзя. Тризивир назначается внутрь вне зависимости от приема пищи.

В тех случаях, когда требуется отмена препарата Тризивир или снижение его дозы, возможно применение его активных компонентов по отдельности в виде препаратов абакавира (Зиаген), ламивудина (Эпивир) и зидовудина (Ретровир).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет фармакокинетику не изучали.

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

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется снижение дозы ламивудина или зидовудина, поэтому вместо Тризивира предпочтительнее назначать абакавир, ламивудин и зидовудин отдельно.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с незначительной степенью нарушения функции печени (степень А по шкале Чайлда-Пью) может потребоваться снижение дозы абакавира и

зидовудина. Так как снижение данных компонентов в составе препарата Тризивир не представляется возможным, необходимо назначать препараты абакавира, зидовудина и ламивудина по отдельности. Назначение препарата Тризивир у пациентов со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности (степени В и С по шкале Чайлда-Пью) не рекомендуется.

Пациенты с побочными реакциями со стороны показателей крови

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

Побочные действия

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

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

Побочные реакции, выделенные жирным шрифтом, встречались как минимум в 5 % случаев.

Важно! Для ознакомления с информацией о гиперчувствительности к абакавиру, читайте информацию ниже («Реакции гиперчувствительности на абакавир»).

Реакции на абакавир

Часто

- реакции гиперчувствительности
- анорексия
- **головная боль**
- **тошнота, рвота, диарея**
- сыпь (без системных симптомов поражения)
- **лихорадка, сонливость, усталость, анорексия**

Редко

- панкреатит
- молочнокислый ацидоз, гиперлактатемия, перераспределение/накопление жира

Очень редко

- мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

Реакции на ламивудин

Часто

- **головная боль, бессонница**
- кашель, назальные симптомы
- **тошнота, рвота, боли в верхней области живота, диарея**
- **сыпь, алопеция**
- артралгия, **мышечные нарушения**
- **слабость, утомляемость, лихорадка**

Нечасто

- транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)
- анемия, нейтропения (иногда тяжелой степени); тромбоцитопения

Редко

- повышение активности сывороточной амилазы, панкреатит
- гепатит
- рабдомиолиз
- молочнокислый ацидоз, гиперлактатемия, перераспределение/накопление жира

Очень редко

- эритроцитарная аплазия
- периферическая нейропатия (парестезия)

Реакции на зидовудин

Очень часто

- **тошнота**
- **головная боль**

Часто

- **рвота**, боли в области живота, диарея, диспепсия, вздутие живота
- повышение активности печеночных ферментов и билирубина
- **миалгия**, миопатии
- недомогание
- анемия, нейтропения, лейкопения
- головокружение

Редко

- **анорексия**

- молочнокислый ацидоз при отсутствии гипоксии, гиперлактатемия, перераспределение жира
- беспокойство, депрессия
- **бессонница**, парестезии, головокружение, сонливость, снижение быстроты мышления, судороги
- кардиомиопатия
- кашель, диспноэ
- пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса
- панкреатит
- нарушения функции печени (выраженная гепатомегалия со стеатозом)
- пигментация ногтей и кожных покровов
- сыпь, крапивница, зуд
- повышенная потливость
- учащенное мочеиспускание
- гинекомастия
- общий болевой синдром, **недомогание**, озноб, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы, астения

Очень редко

- апластическая анемия, панцитопения и эритроцитарная аплазия

Реакции гиперчувствительности на абакавир

В клинических исследованиях в процессе скрининга примерно у 5% исследуемых было выявлено наличие аллели HLA В*5701, которая ассоциировалась со значительным риском развития реакций гиперчувствительности к абакавиру, в редких случаях с летальным исходом. Эти реакции проявляются симптомами, которые свидетельствуют о полиорганном поражении. В большинстве случаев одним из проявлений реакции гиперчувствительности являлось лихорадка или сыпь (макуло-папулезная или крапивница), однако, реакции гиперчувствительности могут наблюдаться и при отсутствии этих симптомов.

Симптомы гиперчувствительности могут появиться в любое время на фоне приема абакавира, но чаще это случается в течение первых 6 недель терапии (в среднем – на 11 день терапии). Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Те признаки, которые встречались как минимум у **10 % пациентов**, выделены жирным шрифтом:

- **сыпь** (обычно макуло-папулезная или уртикарная)
- изъязвления слизистой оболочки полости рта, **боль в животе, тошнота, рвота, диарея**
- **одышка, кашель**, боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром
- **лихорадка, усталость, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- **головная боль**, парестезии
- лимфопения
- **повышение показателей функциональных печеночных проб**, печеночная недостаточность
- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность
- **миалгии**, миолиз, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы

В некоторых случаях реакции гиперчувствительности могут трактоваться как заболевания респираторной системы (пневмония, бронхит, фарингит), гриппоподобные заболевания, гастроэнтерит или реакции на другие лекарственные препараты. Задержка в диагностике реакций гиперчувствительности может привести к продолжению приема абакавира и, соответственно, к развитию более тяжелых реакций гиперчувствительности на фоне приема. Таким образом, при подозрении на реакции гиперчувствительности, даже в тех случаях, когда не исключена возможность другого диагноза, все перечисленные симптомы должны быть тщательно рассмотрены на предмет возможной взаимосвязи с реакцией гиперчувствительности. Если реакция гиперчувствительности не может быть исключена, прием препарата Тризивир и других абакавир-содержащих продуктов (КИВЕКСА, Зиаген) должен быть отменен и никогда не должен назначаться в будущем.

Симптомы, связанные с реакцией гиперчувствительности ухудшаются при продолжении терапии, а после прекращения приема абакавира и других абакавир-содержащих препаратов обычно исчезают.

Возобновление приема абакавира на фоне реакций гиперчувствительности приводит к возвращению симптомов в течение нескольких часов.

Симптомы, развивающиеся на фоне продолжающегося приема Тризивира, могут быть намного серьезнее, нежели симптомы, появившиеся на фоне первого приема препарата, и могут приводить к развитию угрожающей жизни гипотонии и смерти.

Невзирая на HLA В*5701 статус пациента при развитии любых симптомов гиперчувствительности прием препарата Тризивир следует немедленно отменить. В случае развития реакции гиперчувствительности, Тризивир и любые другие абакавирсодержащие продукты (Зиаген, КИВЕКСА) никогда нельзя назначать в последующем. Были выявлены несколько случаев развития реакции гиперчувствительности при возобновлении приема абакавира после его отмены на фоне развития какого-либо одного симптома гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, недомогание/усталость, гастроинтестинальные или респираторные симптомы). В редких случаях возможно развитие реакций гиперчувствительности при возобновлении терапии абакавиром при отсутствии предыдущих признаков и симптомов развития гиперчувствительности.

Противопоказания

- гиперчувствительность к препарату Тризивир или любому активному (абакавиру, ламивудину или зидовудину) или вспомогательному компоненту препарата
- печеночная недостаточность, цирроз печени
- терминальная стадия почечной недостаточности
- нейтропения ($< 0,75 \times 10^9$ /л), снижение содержания гемоглобина (< 75 г/л или 4,65 ммоль/л)
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность

Лекарственные взаимодействия

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

Лекарственные взаимодействия, представленные ниже, не являются исчерпывающими, а представляют соответствующий класс лекарственного средства, при назначении которого следует соблюдать осторожность.

Взаимодействия абакавира

Абакавир не ингибирует метаболизм, связанный с ферментами 3А4, СУР 3А4, СУР 2С9, СУР 2D6 из системы цитохромов P₄₅₀ и не усиливает печеночный метаболизм, поэтому вероятность взаимодействия с ингибиторами

антиретровирусных протеаз и препаратами, которые метаболизируются с участием ферментов из системы цитохрома P₄₅₀, невелика.

С этанолом

Метаболизм абакавира нарушается при совместном применении с этанолом, что сопровождается увеличением показателя AUC на 41 % и не имеет клинического значения. Абакавир не влияет на метаболизм этанола.

С метадоном

При одновременном применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки и метадона C_{max} абакавира снижалась на 35 %, а T_{max} увеличивалась на 1 час, показатель AUC не изменялся. Эти данные не имеют клинического значения. Абакавир увеличивает системный клиренс метадона на 22 %, поэтому иногда может потребоваться повторная коррекция дозы метадона.

С ретиноидами

Ретиноидные соединения выводятся из организма с помощью фермента алкогольдегидрогеназы. Взаимодействия с абакавиром возможны, но не изучены.

Взаимодействия ламивудина

Вероятность взаимодействий с участием ламивудина крайне низка в связи с его ограниченным метаболизмом и низким связыванием с протеинами плазмы и практически полным выведением посредством почечного клиренса. Необходимо соблюдать осторожность при сопутствующем назначении тех препаратов, которые также выводятся посредством почечного механизма.

С триметопримом

Назначение триметоприма/сульфаметоксазола в дозе 160 мг/800 мг (котримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40 %. Если функция почек не нарушена, то никакой корректировки дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Эффект применения ламивудина с высокими дозами котримоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза изучен не был.

С зальцитабином

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование зальцитабина. Тризивир не рекомендуется применять вместе с зальцитабином.

С эмтрицитабином

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина при совместном применении данных препаратов. Также, механизм развития вирусной резистентности для обоих препаратов происходит посредством мутации одинаковых участков гена вирусной транскриптазы (M184V), соответственно, терапевтическая эффективность данных продуктов при их комбинированном использовании может быть ограничена. Ламивудин не рекомендуется применять вместе с эмтрицитабином или препаратами, содержащими фиксированные дозы эмтрицитабина.

Взаимодействия зидовудина

Зидовудин выводится в основном посредством печеночного метаболизма в виде неактивных метаболитов. Препараты с эквивалентными путями

элиминации, особенно с участием процесса глюкуронизации, могут снижать метаболизм зидовудина.

С ат оваквином

Зидовудин не влияет на фармакокинетику атоваквина. Однако, фармакокинетические данные показали, что атоваквин, снижает метаболизм зидовудина (AUC зидовудина увеличивается на 33 %, а пиковая плазменная концентрация глюкуронида уменьшается на 19 %). Маловероятно, что прием зидовудина в дозе 500-600 мг/сутки на протяжении 3 недель совместно с атоваквином может привести к повышению частоты возникновения побочных реакций в связи с повышением плазменных концентраций зидовудина. При длительном терапии атоваквином необходимо соблюдать осторожность.

С кларитромицином

Кларитромицин снижает абсорбцию зидовудина. Препараты должны назначаться с интервалом минимум в два часа между приемами.

С ламивудином

Сочетанное применение зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13 % экспозиции зидовудина и на 28 % - к повышению пиковой концентрации в плазме крови, но общая экспозиция (AUC) значительно не нарушается. Увеличение этих показателей не угрожает безопасности пациентов и не требует корректировки дозы. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

С фенитоином

Концентрация фенитоина в крови у пациентов, получающих зидовудин, обычно низкая, но в некоторых случаях она может повышаться, поэтому уровень фенитоина при сочетании его с Тризивиром необходимо контролировать.

С пробенецидом

Увеличивается средний период полувыведения и показатель AUC зидовудина за счет снижения глюкуронизации, при этом почечная экскреция глюкуронида (и, возможно, самого зидовудина) уменьшается.

С рибавирином

Поскольку нуклеозидный аналог рибавирин является антагонистом зидовудина, следует избегать этой комбинации препаратов.

С рифампицином

При сочетанном применении зидовудина и рифампицина AUC зидовудина снижается на 48 % \pm 34 %, но клиническая значимость этого изменения не известна.

Со ставудином

Зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина при их одновременном назначении, поэтому ставудин не рекомендуется сочетать с препаратом Тризивир.

С особой осторожностью Тризивир должен применяться в комбинации с такими препаратами, как ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин, поскольку они нарушают его

метаболизм за счет конкурентного ингибирования глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма в микросомах печени.

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

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

Особые указания

Лечение пациентов должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения ВИЧ-инфицированных больных.

В тех случаях, когда требуется отмена одного из компонентов препарата Тризивир или снижение дозы, необходимо применять отдельные препараты абакавира (Зиаген), ламивудина (Эпивир) и зидовудина (Ретровир).

Гиперчувствительность к абакавиру

В клинических исследованиях было выявлено, что наличие у пациентов аллели HLA В* 5701 ассоциировалось со значительным риском развития реакций гиперчувствительности к абакавиру (у 5% исследуемых), в редких случаях приводящих к летальному исходу.

Лечащий врач должен принять во внимание важность проведения скрининга на наличие аллели HLA В*5701 у пациентов перед началом лечения препаратом Тризивир. Также проведение скрининга рекомендуется перед возобновлением приема препарата Тризивир у пациентов с неизвестным статусом HLA В*5701, получавших данный препарат ранее и показавших наличие толерантности к абакавиру. При носительстве аллели HLA В*5701 применение абакавира не рекомендуется; назначение абакавирсодержащих препаратов возможно исключительно под строгим медицинским контролем и только в случае, когда потенциальная польза превышает все возможные риски. Необходимо помнить, что у пациентов, применяющих препарат Тризивир, любое решение о возможности развития реакций гиперчувствительности должно оставаться главенствующим при принятии решения о назначении препарата. Даже в случае отсутствия носительства аллели HLA В*5701 важно помнить о необходимости отмены препарата Тризивир в случае невозможности исключения развития реакций гиперчувствительности на основании имеющихся клинических данных и не назначать абакавирсодержащие продукты в будущем в связи с потенциальной возможностью летального исхода (Зиаген, КИВЕКСА).

Реакции гиперчувствительности проявляются симптомами, которые свидетельствуют о полиорганных поражениях. В большинстве случаев одним

из проявлений синдрома гиперчувствительности являлась лихорадка или сыпь, однако реакции гиперчувствительности могут сопровождаться и другими симптомами (усталость, недомогание, гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, диарея, боли в области живота; респираторные симптомы, такие как диспноэ, першение в горле, кашель, рентгенологические признаки инфильтратов в области грудной клетки).

Реакции гиперчувствительности могут развиваться на любом этапе лечения препаратом Тризивир, но обычно проявляются в течение первых 6 недель от начала приема препарата. При отмене препарата Тризивир симптомы гиперчувствительности, как правило, проходили. При продолжении лечения симптомы усиливаются, что может угрожать жизни пациента.

Невзирая на HLA В*5701 статус, пациент при развитии любых симптомов гиперчувствительности должен немедленно сообщить об этом лечащему врачу. При подтверждении диагноза реакции гиперчувствительности прием препарата Тризивир следует немедленно отменить. В случае развития реакции гиперчувствительности препарат Тризивир, как и любые другие абакавирсодержащие продукты (Зиаген, КИВЕКСА), никогда нельзя назначать в последующем, так как наиболее тяжелые симптомы, включая угрожающую жизни артериальную гипотонию, возобновляются в течение нескольких часов и могут привести к летальному исходу.

Необходимо отменить прием препарата Тризивир при подозрении на реакции гиперчувствительности, даже в тех случаях, когда не исключена возможность другого диагноза (например, заболеваний органов дыхания, гриппоподобных заболеваний, гастроэнтерита или реакций на другие лекарственные препараты).

Прием препарата Тризивир и других абакавирсодержащих продуктов (Зиаген, КИВЕКСА) не должен быть возобновлен, если при назначении альтернативной терапии симптомы гиперчувствительности возобновляются.

Сигнальная карта, описывающая реакции гиперчувствительности, вложена в упаковку препарата Тризивир.

Вне зависимости от носительства аллели HLA В*5701 в случае, если терапия препаратом Тризивир была приостановлена и принимается решение о ее продолжении, необходимо тщательно проанализировать причины отмены препарата, чтобы исключить возможность проявления симптомов реакции гиперчувствительности. **Если реакции гиперчувствительности не могут быть исключены, прием препарата Тризивир или других абакавирсодержащих продуктов (Зиаген, КИВЕКСА) не должен быть возобновлен.**

Были выявлены несколько случаев развития реакций гиперчувствительности при возобновлении приема абакавира после его отмены на фоне развития какого-либо одного симптома гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, недомогание/усталость, гастроинтестинальные или респираторные симптомы). Если принято решение о возобновлении терапии, прием препарата должен проходить под непосредственным наблюдением лечащего врача.

В некоторых случаях возможно развитие реакций гиперчувствительности при возобновлении терапии абакавиром при отсутствии предыдущих признаков и симптомов развития гиперчувствительности. Если принято решение о возобновлении терапии, прием препарата должен осуществляться исключительно при наличии возможности незамедлительного оказания помощи пациенту.

Рекомендуется проводить скрининг на предмет носительства HLA В*5701 у пациентов с неизвестным статусом и толерантных к предыдущему лечению абакавиром. При носительстве аллели HLA В*5701 применение абакавира не рекомендуется; назначение абакавирсодержащих препаратов возможно исключительно под строгим медицинским контролем и только в случае, когда потенциальная польза превышает все возможные риски.

При назначении препарата Тризивир врач **должен быть уверен**, что пациент информирован о следующих данных по реакциям гиперчувствительности:

- пациент должен знать о возможных реакциях гиперчувствительности на препарат Тризивир, которые могут проявляться симптомами, угрожающими жизни или приводящими к летальному исходу, а также об увеличении риска развития реакций гиперчувствительности в случае носительства аллели HLA В*5701

- пациент должен знать, что даже при отсутствии аллели HLA В*5701 возможно развитие реакций гиперчувствительности на прием препарата Тризивир. Если у пациента отмечаются симптомы или признаки, которые могут быть связаны с реакцией гиперчувствительности, **он должен немедленно обратиться к лечащему врачу.**

- пациенты с гиперчувствительностью к препарату Тризивир должны знать, что они больше никогда не должны принимать Тризивир или другой препарат, содержащий абакавир (Зиаген, КИВЕКСА), несмотря на статус HLA В*5701.

- во избежание самостоятельного возобновления терапии препаратом Тризивир после развития реакций гиперчувствительности пациенту следует вернуть оставшиеся таблетки врачу.

- пациенты, прекратившие прием препарата Тризивир по какой-либо причине, в особенности по причине развития побочных реакций или болезни, должны проконсультироваться с врачом перед возобновлением приема препарата.

- пациенты должны внимательно прочитать инструкцию по применению препарата Тризивир и всегда иметь при себе специальную карточку с информацией о реакциях гиперчувствительности, которая вкладывается в упаковку.

Молочнокислый ацидоз/выраженная гепатомегалия со стеатозом

У ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно женщин), принимавших антиретровирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии, описаны случаи молочнокислого ацидоза и гепатомегалии с жировой дистрофией печени (в том числе с летальным исходом).

Клинические особенности, указывающие на развитие молочнокислого ацидоза, включают общую слабость, анорексию и внезапную необъяснимую потерю

веса, желудочно-кишечные и дыхательные симптомы (одышка и учащенное дыхание).

Следует соблюдать осторожность при лечении препаратом Тризивир, особенно при наличии у пациентов факторов риска развития заболеваний печени. В случае появления клинических или лабораторных признаков молочнокислого ацидоза с признаками гепатита или без них (которые могут включать гепатомегалию и стеатоз, даже при отсутствии повышения уровней трансаминаз) прием препарата Тризивир следует прекратить.

Липодистрофия/перераспределение жира

У некоторых пациентов, которым проводилась комбинированная антиретровирусная терапия, отмечалось перераспределение/ накопление жира в организме, включая общее ожирение, дорсоцервикальное ожирение (горб Буффало), уменьшение количества периферических жировых отложений, исхудание лица, увеличение молочных желез, повышение уровня глюкозы и уровня липидов в сыворотке.

Побочные эффекты, относящиеся к липодистрофии, могут развиваться при приеме любых препаратов классов ингибиторов протеаз или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Однако, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск развития этих побочных эффектов при приеме разных препаратов указанных классов неодинаков.

Кроме того, развитию липодистрофии способствует множество факторов. Важную и, возможно, взаимопотенцирующую роль играют наличие ВИЧ инфекции, пожилой возраст и длительность проведения антиретровирусной терапии.

Отдаленные последствия данных нарушений в настоящее время неизвестны.

Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения жира в организме. Необходимо внимательно следить за уровнем липидов в сыворотке и уровнем глюкозы крови. При необходимости проводят соответствующее лечение нарушений жирового обмена.

Побочные реакции со стороны органов кроветворения

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

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

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

Панкреатит

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

Пациенты с сопутствующим вирусным гепатитом В

У некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что, в свою очередь, у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени может приводить к более тяжелым последствиям. При назначении препарата Тризивир пациентам с сопутствующим вирусным гепатитом В следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень маркеров репликации HBV.

Пациенты с сопутствующим вирусным гепатитом С

Возможно развитие анемии при одновременном назначении препарата Тризивир с рибавирином, особенно у пациентов, в анамнезе которых уже была отмечена анемия на фоне лечения зидовудином, в связи с чем таким пациентам данная комбинация не рекомендуется.

Синдром иммунного восстановления

У ВИЧ-инфицированных пациентов с серьезным иммунодефицитом в начале антиретровирусной терапии (АРТ) воспалительная реакция на асимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции может вызвать ухудшение клинических симптомов сопутствующих заболеваний. Обычно в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ наблюдались цитомегаловирусный ринит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония. Любые воспалительные симптомы должны своевременно выявляться, и при необходимости должна проводиться соответствующая противовоспалительная терапия. Аутоиммунные нарушения (полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб) также встречались при приеме препарата Тризивир, тем не менее, время приступов заболеваний довольно вариабельно и может наступить через много месяцев после начала терапии препаратом Тризивир.

Условно-патогенные инфекции

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

Передача инфекции

Пациенты должны быть проинформированы о том, что современная антиретровирусная терапия, включая препарат Тризивир, не препятствует передаче ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови. Следует помнить о необходимости соблюдения соответствующих мер безопасности.

Сердечно-сосудистые заболевания

При назначении антиретровирусной терапии, включающей Тризивир, для предупреждения развития ишемической болезни сердца должны быть приняты меры предосторожности, направленные на снижение всех факторов риска, таких как гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение.

Применение сопутствующих препаратов

Пациент должен избегать приема дополнительных препаратов без информирования лечащего врача.

Корректирование дозы препарата

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

Фертильность

Нет данных о влиянии абакавира, ламивудина и зидовудина на фертильность. Зидовудин не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Беременность и период лактации

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

Было выявлено незначительное преходящее повышение уровня молочной кислоты у новорожденных, матери которых находились на антиретровирусной терапии, что, возможно, связано с митохондриальной дисфункцией. Клиническое значение данного факта неизвестно. Были выявлены редкие случаи задержки развития, судорог и других неврологических отклонений, однако, связь между этими случаями и приемом антиретровирусных препаратов во время внутриутробного развития не установлена. Данные факты не влияют на действующие рекомендации к применению антиретровирусных препаратов у беременных женщин во избежание вертикальной передачи инфекции.

Лактация

Поскольку ВИЧ проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи вируса. Если искусственное вскармливание невозможно, необходимо обратиться к официальным местным рекомендациям по грудному вскармливанию на фоне антиретровирусной терапии.

При назначении ламивудина в дозе 150 – 300 мг два раза в сутки, его концентрация в плазме была аналогична концентрации в грудном молоке (0.5-8.2 мкг/мл). Следует учитывать, что при назначении зидовудина в дозе 200 мг его концентрация в грудном молоке идентична таковой в сыворотке плазмы. При приеме зидовудина в дозе 300 мг два раза в сутки соотношение концентраций зидовудина в плазме и грудном молоке составляло 0.4 – 3.2. Средняя концентрация зидовудина в сыворотке составляла 24 нг/мл.

При приеме абакавира в дозе 300 мг в сутки соотношение концентраций абакавира в плазме и грудном молоке составляло 0.9. У большинства

младенцев уровень абакавира в плазме не определялся (порог чувствительности - 16 нг/мл). Так как внутриклеточное содержание зидовудина, ламивудина и карбовира трифосфата (активных метаболитов абакавира, зидовудина и ламивудина) не определялось, клиническое значение концентраций данных веществ в сыворотке неизвестно.

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

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

Передозировка

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

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

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

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой.

По 12 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Вэлком Оперэйшенс, Великобритания

(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Великобритания)

Упаковано

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

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания (980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Великобритания)

Тризивир является торговой маркой группы компаний ViiV Healthcare

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 701 9908566, +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com