

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «20» июля 2017 г.  
№ N009446

**Инструкция  
по медицинскому применению лекарственного средства  
Тризивир®**

**Торговое название**

Тризивир®

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной 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 03В11434: гипромеллоза, титана диоксид (Е171), полиэтиленгликоль, FD&C Blue N2/Indigo Carmine Aluminium Lake (Е132), железа оксид желтый (Е172).

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. 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 раздельном приеме. Прием пищи уменьшает скорость абсорбции Тризивир® (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 Тризивир® 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 Тризивир® 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 возрастала 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 неизмененном 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  $\leq 50$  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 Тризивир® 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 препарата Тризивир® в культуре клеток не подавляется в случае совместного применения с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, ставудин или тенофовир) 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 и невирапин).

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

#### *Резистентность*

*In vitro* получены штаммы ВИЧ-1, резистентные к абакавиру и ламивудину. Резистентность к ламивудину обусловлена специфическими генотипическими изменениями в области M184VI, а чаще M184V кодонов обратной транскриптазы.

Резистентность к абакавиру обусловлена специфическими генотипическими изменениями в области некоторых кодонов обратной транскриптазы (кодона M184V, K65R, L74V и Y115F) и развивается относительно медленно, обусловлена множественными мутациями вируса, в результате чего достигается 8-кратное увеличение IC<sub>50</sub> 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. 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 Тризивир® 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 Тризивир® предпочтительнее назначать абакавир, ламивудин и зидовудин отдельно. Врачи должны ознакомиться с отдельными инструкциями по медицинскому применению данных лекарственных препаратов. Тризивир® не следует назначать пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности

#### *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 (по шкале Чайлда-Пью 5-6 баллов) не рекомендуется.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Тризивир® для подростков и детей не установлены.

#### *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  $1.0 \times 10^9$ /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 (>1/1000, <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**

#### *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

#### *Нечасто*

- тромбоцитопения и панцитопения с гипоплазией костного мозга
- сыпь, крапивница, зуд

*Редко*

**- анорексия**

- эритроцитарная аплазия
- 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

Многие из перечисленных выше побочных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, вялость, сыпь) происходят обычно у пациентов, имеющих гиперчувствительность к абакавиру. Таким образом, пациенты, имеющие любой из этих признаков, должны быть тщательно обследованы на наличие этой реакции гиперчувствительности. Сообщалось об очень редких случаях появления полиморфной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, когда гиперчувствительность к абакавиру не могла быть исключена. В таких случаях следует окончательно прекратить прием лекарственных средств, содержащих абакавир.

***Реакции гиперчувствительности на абакавир***

В большинстве случаев одним из проявлений реакции гиперчувствительности являлась лихорадка или сыпь (макуло-папулезная или крапивница), однако, реакции гиперчувствительности могут наблюдаться и при отсутствии этих симптомов. Другие ключевые симптомы включают расстройства желудочно-кишечного тракта, органов дыхания или системные симптомы, такие как вялость и недомогание.

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, лимфоаденопатия, 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 препарата Тризивир®, могут быть намного серьезнее, нежели симптомы, появившиеся на фоне первого приема препарата, и могут приводить к развитию угрожающей жизни гипотонии и смерти.**

Возобновляя прием абакавира после симптомов гиперчувствительности на абакавир приводит к скорейшему возвращению симптомов в течение нескольких часов. Это повторение симптомов гиперчувствительности, как правило, более тяжелое, чем при первоначально, и может включать в себя опасные для жизни гипотензии и смерть. Также подобные реакции возникали редко при повторном применении абакавира у пациентов, которые имели только один из ключевых симптомов повышенной чувствительности (см выше) до остановки приема абакавира; и в очень редких случаях также были замечены у пациентов, которые возобновили терапию без каких-либо предшествующих симптомов гиперчувствительности (т.е. пациентов, ранее считавшихся нормально переносящими абакавир).

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<sup>®</sup> или любому активному (абакавиру, ламивудину или зидовудину) или вспомогательному компоненту препарата
- печеночная недостаточность, цирроз печени
- терминальная стадия почечной недостаточности
- нейтропения ( $<0.75 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение содержания гемоглобина ( $<75 \text{ г/л}$  или  $4.65 \text{ ммоль/л}$ )
- 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<sup>®</sup> входят три активных вещества, то лекарственные взаимодействия, которые встречаются у каждого из этих препаратов, сохраняются и у препарата Тризивир<sup>®</sup>.

Абакавир метаболизируется при помощи ферментов UDP-глюкуронилтрансферазы (UGT) и алкогольдегидразы; совместный прием индукторов или ингибиторов UGT ферментов или в сочетании с составляющими, выделяющимися через алкогольдегидразу, может изменить воздействие абакавира. Зидовудин в основном метаболизируется при помощи UGT ферментов; совместный прием индукторов или ингибиторов UGT ферментов может изменить воздействие зидовудина. Ламивудин выводится через почки. Активная почечная секреция ламивудина в моче производится при помощи транспортёров органических анионов (ТОК); совместный прием ламивудина с ингибиторами транспортёров органических катионов может увеличить воздействие ламивудина.

Абакавир, ламивудин и зидовудин в значительной степени не метаболизируются при помощи ферментов цитохрома P<sub>450</sub> (таких, как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), а также они не ингибируют или не активируют ферментную систему. Поэтому, маловероятно взаимодействие с антиретровирусными ингибиторами протеазы, нуклеозидными и другими медицинскими препаратами, метаболизируемыми крупными ферментами P<sub>450</sub>.

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

<b>Лекарственные средства в Терапевтической Области</b>	<b>Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%) (Возможный механизм)</b>	<b>Рекомендации по совместному приему</b>
<b>АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
Диданозин/Абавакир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Диданозин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Диданозин/Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	
Ставудин/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Комбинирование не рекомендуется.
Ставудин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Ставудин/ Зидовудин	В условиях <i>in vitro</i> антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином, может привести к снижению эффективности обоих препаратов.	
<b>ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		

Атоваквон/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Так как доступно только ограниченное количество данных, клиническая значимость неизвестна.
Атоваквон/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Атоваквон/ Зидовудин (750 мг дважды в день с едой/ 200 мг трижды в день)	AUC Зидовудина ↑33 % AUC Атоваквона ↔	
Кларитромицин/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Отдельный прием Тризивира и кларитромицина, по крайней мере, через 2 часа
Кларитромицин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Кларитромицин/ Зидовудин (500 мг дважды в день/ 100 мг каждые 4 часа)	AUC Зидовудина ↓12 %	
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозы Тризивира, если у пациента нет нарушения функции почек (см. Раздел 4.2).  При совместном приеме с ко-тримоксазолом пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Использование высоких доз триметоприма/сульфаметоксазола для лечения пневмонии <i>Pneumocystis jirovecii</i> и токсоплазмоза не исследовалось, и его следует избегать.
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160мг/800мг один раз в день на протяжении 5 дней/300 мг единичная доза)	Ламивудин: AUC ↑40 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔  (ингибирование транспортёра органических катионов)	
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/ Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	

<b>ФУНГИЦИДЫ</b>		
Флуконазол/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Так как доступно только ограниченное количество данных, клиническая значимость не известна. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).
Флуконазол/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Флуконазол/ Зидовудин (400 мг один раз в день/ 200 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑74 % (UGT ингибирование)	
<b>ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
Рифампицин/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.  Возможно небольшое понижение концентраций абакавира в плазме из-за воздействия UGT.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.

Рифампицин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Рифампицин/Зидовудин (600 мг один раз в день/200 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↓48 % (воздействие UGT)	

## ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Фенобарбитал/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.  Возможно небольшое понижение концентраций абакавира в плазме из-за воздействия UGT.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Фенобарбитал/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Фенобарбитал/ Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.  Возможно небольшое понижение концентраций зидовудина в плазме из-за воздействия UGT.	
Фенитоин/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.  Возможно небольшое понижение концентраций абакавира в плазме из-за воздействия UGT.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.  Отслеживание концентраций фенитоина.
Фенитоин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Фенитоин/ Зидовудин	AUC Фенитоина ↑↓	
Вальпроевая кислота/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Так как доступно только ограниченное количество данных клиническая значимость не известна.
Вальпроевая кислота/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Вальпроевая кислота/ Зидовудин (250 мг или 500 мг три раза в день/100 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑80 % (UGT ингибирование)	Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).

**АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ H<sub>2</sub>)**

Ранитидин/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Ранитидин/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.  Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин выделяется только частично через почечную систему переноса катионов.	
Ранитидин/Зидовудин	Взаимодействие не исследовано	
Циметидин/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Циметидин/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.  Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин выделяется только частично через почечную систему переноса катионов.	
Циметидин/Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	

Лекарственные средства в Терапевтической Области	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%) (Возможный механизм)	Рекомендации по совместному приему
<b>ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
Кладрибин/Ламивудин	<p>Взаимодействие не исследовано.</p> <p><i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, приводящее к потенциальному риску потери эффективности кладрибина при определенном совпадении клинических условий. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином.</p>	Следовательно, совместное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется (см. раздел 4.4).
<b>ОПИОИДЫ</b>		
Метадон/Абакавир (40-90 мг один раз в день на протяжении 14 дней/ 600 мг единичная доза, затем 600 мг дважды в день в течение 14 дней)	<p>Абакавир: AUC ↔ C<sub>max</sub> ↓35 %</p> <p>Метадон: CL/F ↑22 %</p>	Так как доступно только ограниченное количество данных, клиническая значимость неизвестна. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).
Метадон/ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Метадон/зидовудин (30-90 мг один раз в день/200 мг каждые 4 часа)	<p>AUC Зидовудина ↑43 %</p> <p>AUC Метадона ↔</p>	Корректировка дозы метадона маловероятна у большинства пациентов; иногда может потребоваться обратное титрование метадона.

<b>РЕТИНОИДЫ</b>		
Составляющие ретиноида (например, изотретиноин)/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.  Возможное взаимодействие с учетом путей выведения через алкогольдегидразу.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Составляющие ретиноида (например, изотретиноин)/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Составляющие ретиноида (например, изотретиноин)/Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	
<b>СРЕДСТВО, СПОСОБСТВУЮЩЕЕ ВЫВЕДЕНИЮ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ</b>		
Пробенецид/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Так как доступно только ограниченное количество данных, клиническая значимость неизвестна. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина (см. раздел 4.8).
Пробенецид/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Пробенецид/Зидовудин (500мг четыре раза в день/2мг/кг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑106 % (UGT ингибирование)	
<b>ПРОЧЕЕ</b>		
Этанол/абакавир (0,7 г/кг однократная доза/600 мг однократная доза)	Абакавир: AUC ↑41 % Этанол: AUC ↔  (Ингибирование алкогольдегидразы)	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Этанол/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Этанол/Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	

Сокращения: ↑ = увеличение; ↓ = уменьшение; ↔ = нет существенного изменения; AUC = площадь под кривой "концентрация-время"; C<sub>max</sub> = максимальная концентрация препарата; CL/F = кажущийся общий клиренс.

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.

Сообщалось об обострении анемии из-за рибавирина, если зидовудин используется как составная часть метода лечения ВИЧ, хотя точный механизм пока не объяснен.



Сопутствующее использование рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска анемии (см. раздел 4.4). Если установлен риск появления анемии, необходимо уделить внимание замене зидовудина в комбинированном режиме антиретровирусной терапии. Это особенно важно для пациентов с опытом приема зидовудина, вызвавшего анемию.

Сочетание препарата Тризивир® с такими потенциально нефротоксичными и миелосупрессивными препаратами, как пентамидин, дапсон, пириметамин, котримоксазол, 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

#### *Реакции гиперчувствительности*

Абакавир связан с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами полиорганного поражения. Некоторые реакции гиперчувствительности были опасными для жизни и привели к летальному исходу, несмотря на принятые меры предосторожности.

Исследования показали, что носительство аллели HLA-B\*5701 связано со значительным увеличением риска реакции гиперчувствительности на абакавир. Однако РГЧ могут развиваться с меньшей частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Поэтому до начала лечения абакавиром необходимо **строго придерживаться следующих принципов:**

- скрининг на наличие аллели HLA-B\*5701 у пациентов должен быть проведен и задокументирован до начала лечения

- применение препарата Тризивир® недопустимо у пациентов при носительстве аллели HLA-B\*5701, а также пациентов, у которых подозревается РГЧ на абакавир-содержащий препарат (Зиаген®, Кивекса®, Триумек®)

- **применение препарата Тризивир® должно быть немедленно прекращено**, даже при отсутствии аллели HLA-B\*5701 при подозрении на развитие реакции гиперчувствительности

- при развитии реакции гиперчувствительности, препарат Тризивир® и любые другие **абакавир-содержащие препараты (Кивекса®, Зиаген®, Триумек®) никогда нельзя назначать повторно**

- при возобновлении приема абакавира после его отмены РГЧ сопровождаются тяжелыми симптомами, включая угрожающую жизни артериальную гипотонию, возобновляются в течение нескольких часов и могут привести к летальному исходу

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

### Клиническое описание РГЧ на абакавир

Реакция гиперчувствительности на абакавир была хорошо описана во время клинических испытаний и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых 6 недель (медиана времени до наступления 11 дней) от начала приема абакавира, **хотя эти реакции могут появиться на любом этапе лечения.**

Почти у всех пациентов, у которых возникают реакции гиперчувствительности на абакавир, наблюдается повышение температуры тела и/или появление сыпи. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались как часть реакции гиперчувствительности на абакавир, подробно описаны в разделе «Отдельные побочные реакции», в том числе респираторные и желудочно-кишечные симптомы. Важно отметить, что такие симптомы **могут привести к неправильной диагностике реакции гиперчувствительности как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерит.**

Данные симптомы обычно исчезают после прекращения приема абакавира. Возобновление приема абакавира после реакции гиперчувствительности приводит к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Возобновление РГЧ, как правило, проявляется более тяжело, чем первоначально, и может включать в себя опасную для жизни гипотензию и смерть. В случаях, если принято решение возобновить прием Тризивир<sup>®</sup>, это должно быть сделано в условиях, когда медицинская помощь легко доступна.

### *Молочнокислый ацидоз*

При применении зидовудина сообщалось о молочнокислом ацидозе, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Клинические особенности, указывающие на развитие молочнокислого ацидоза, включают общую слабость, анорексию и внезапную необъяснимую потерю веса, потерю аппетита, желудочно-кишечные (тошнота, рвота и боль в животе) и дыхательные симптомы (одышка и учащенное дыхание) или неврологические симптомы (в том числе сниженная двигательная активность).

Молочнокислый ацидоз имеет высокий уровень смертности и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью. Молочнокислый ацидоз обычно возникает после нескольких месяцев лечения.

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<sup>®</sup> следует прекратить.

С осторожностью следует назначать зидовудин любому пациенту (в частности, полным женщинам) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска, связанными с заболеваниями печени и жировой дистрофией печени (в том числе некоторые лекарственные препараты и алкоголь). В особую группу риска входят пациенты с сопутствующим гепатитом С и принимающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином.

Пациенты группы повышенного риска должны находиться под тщательным наблюдением.

*Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия нуклеозидных и нуклеотидных аналогов.*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов; эти случаи преимущественно касались схем лечения, включающих зидовудин. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный характер, в настоящее время неизвестно. Возможность наличия данных явлений следует рассматривать у каждого младенца, подвергнутого внутриутробному воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неизвестной этиологии, в частности, неврологических нарушений. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

#### *Вес и метаболические нарушения*

Во время антиретровирусной терапии может отмечаться увеличение массы тела и повышение уровней липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть связаны со снижением контроля над заболеванием, или с образом жизни.

Существуют доказательства влияния проводимого лечения на уровни липидов, в то время как нет значимых доказательств влияния на массу тела.

Необходимо внимательно следить за уровнем липидов и глюкозы в крови. При необходимости проводят соответствующее лечение.

#### *Липодистрофия*

Лечение зидовудином связано с потерей подкожного жира, что связано с митохондриальной токсичностью. Частота и тяжесть липидистрофии связаны с кумулятивным воздействием. Такая потеря жира, которая наиболее видна на лице, конечностях и ягодицах, может быть необратимой при переходе на курс лечения без зидовудина. Пациентам следует регулярно оценивать свое состояние на наличие признаков липодистрофии при терапии зидовудином и зидовудин-содержащими препаратами (Комбивир® и Тризивир®). Нужно перейти на альтернативный курс лечения, если есть подозрение на развитие липодистрофии.

#### *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 препарата Тризивир®.

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 анализы крови можно контролировать реже, каждые 1-3 месяца.

У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции гематологические побочные действия

появляются редко. В зависимости от общего состояния пациента, анализы крови можно контролировать реже, каждые 1-3 месяца. У пациентов с выраженной анемией или миелосупрессии во время лечения Тризивиром® и поражением костного мозга (содержание гемоглобина <9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количество нейтрофилов  $1.0 \times 10^9$ /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*

Если ламивудин используется параллельно для лечения ВИЧ и вируса гепатита В, дополнительная информация об использовании ламивудина в лечении инфекции гепатита В доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зеффикс®.

Безопасность и эффективность препарата Тризивир® не были установлены у пациентов с серьезными основными заболеваниями печени. Тризивир® не рекомендуется пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску серьезных и потенциально летальных побочных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей антивирусной терапии для пациентов с гепатитом В или С необходимо изучить также соответствующую информацию об этих лекарственных препаратах.

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 уже существующим нарушением функции печени, включая хронический гепатит, имеют повышенную частоту нарушения функции печени во время применения комбинированной антиретровирусной терапии, и должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Необходимо рассмотреть вопрос приостановления или прекращения лечения в случае ухудшения течения заболевания печени у таких больных.

#### *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.

#### *Дети и подростки*

Не рекомендуется использование препарата Тризивир® у детей или подростков, в связи с недостаточностью клинических данных. У данной группы пациентов очень сложно идентифицировать симптомы гиперчувствительности.

### *Воспалительный синдром реактивации иммунитета (ВСРИ)*

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<sup>®</sup>, тем не менее, время приступов заболеваний довольно вариабельно и может наступить через много месяцев после начала терапии препаратом Тризивир<sup>®</sup>.

### *Инфаркт миокарда*

Экспериментальные исследования показали связь между инфарктом миокарда и использованием абакавира. В основном исследовались пациенты, проходящие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное число случаев инфаркта миокарда и не исключают небольшое повышение риска. Общие имеющиеся данные, полученные от экспериментальных групп и рандомизированных исследований, показывают некоторую непоследовательность, поэтому не могут ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственной связи между лечением абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. До настоящего времени не существует единого установленного биологического механизма, чтобы объяснить возможное увеличение риска. При назначении Тризивира<sup>®</sup> необходимо принять меры, чтобы попытаться свести к минимуму все изменяемые факторы риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

### *Остеонекроз*

Хотя этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелое подавление иммунитета, высокий индекс массы тела), сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают ломоту и боль в суставах, тугоподвижность суставов и трудности при движении.

### *Условно-патогенные инфекции*

У пациентов, применяющих препарат Тризивир<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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*

Безопасность использования препарата Тризивир<sup>®</sup> 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.

При принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо принять во внимание данные, полученные в ходе исследований *in vivo*, а также клинический опыт лечения беременных женщин. В данном случае использование беременными женщинами зидовудина с последующим лечением новорожденных показало уменьшение передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Нет данных по использованию препарата Тризивир<sup>®</sup> при беременности. Среднее количество данных по беременным женщинам, принимающим отдельные активные вещества абакавира, ламивудина и зидовудина в комбинации, не показывают мальформативную токсичность (более 300 результатов с первого триместра). Большое количество данных по беременным женщинам, принимающим ламивудин и зидовудин, не показали мальформативную токсичность (более 3000 результатов с первого триместра по каждому препарату, из которых свыше 2000 результатов включают прием как ламивудина, так и зидовудина). Средний объем данных (более 600 результатов с первого триместра) не показывают мальформативную токсичность по абакавиру. На основании указанного среднего объема данных мальформативный риск для людей маловероятен.

Активные ингредиенты препарата Тризивир<sup>®</sup> могут ингибировать клеточную репликацию ДНК, в одном исследовании *in vivo* зидовудин занял роль трансплацентарного канцерогена, а абакавир показал канцерогенные данные. Клиническая значимость данной информации неизвестна.

Для пациенток с сопутствующим гепатитом, которые проходили лечение ламивудином, содержащим медицинский препарат, такой как Тризивир<sup>®</sup>, и которые в последствии забеременели, необходимо рассмотреть возможность лечения гепатита при отказе от лечения ламивудином.

*Митохондриальная дисфункция:* аналоги из группы нуклеозидов и нуклеотидов были наглядно показаны *in vitro* и *in vivo*, чтобы показать разную степень повреждений митохондрий. Сообщалось о митохондриальной дисфункции у младенцев с отрицательным диагнозом ВИЧ, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозида в период внутриутробного развития и/или в послеродовой период.

#### *Период лактации*

Абакавир также выделяется в человеческое грудное молоко матери.

На основе данных исследования более чем 200 пар матери/ребенка, получающих лечение от ВИЧ, концентрации сыворотки ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании матерями, получающими лечение от ВИЧ, очень низкие (<4% концентрации материнской сыворотки) и постепенно уменьшаются до неопределяемого уровня, когда грудные младенцы достигают 24-недельного возраста. Нет доступных данных о безопасности абакавира и ламивудина при лечении детей, которым менее трех месяцев.

После введения однократной дозы 200 мг зидовудина ВИЧ-инфицированным женщинам, средняя концентрация зидовудина была одинаковой в материнском молоке и сыворотке.

Матерям, зараженным ВИЧ-инфекцией, не рекомендуется грудное вскармливание новорожденных в любом случае, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

#### *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 пленочной оболочкой.

По 12 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки

поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или по 12 таблеток помещают в защищенную от вскрытия детьми контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, фольги алюминиевой и картона.

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 применять после истечения срока годности

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель**

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

#### **Упаковщик**

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 зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ViiV Healthcare».*

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

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

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

*Утвержденную версию инструкции по медицинскому применению  
также смотрите на сайте [www.dari.kz](http://www.dari.kz)*