Тризивир

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой (пленочной) зеленовато-голубого цвета, овальной формы, размером около 20.4×10.2 мм, с выдавленной надписью "GX LL1" на одной стороне.

	1 таб.
абакавир (в форме сульфата)	300 мг
ламивудин	150 мг
зидовудин	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 464.25 мг, натрия крахмала гликолат (тип А) 64.5 мг, магния стеарат 20.25 мг.

Состав оболочки: OpadryGreen 03B11434 (гипромеллоза (E464) 22.05 мг, титана диоксид (E171, номер Cl 77891) 8.58 мг, полиэтиленгликоль 2.8 мг, краситель FD&C №2/индигокармин (E132, номер Cl 73015) 1.12 мг, оксид железа желтый (E172, номер Cl 77492) 21-35 мг.

10 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (6) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Ламивудин, зидовудин и абакавир - нуклеозидные аналоги, ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ и селективно подавляющие репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Все три активных компонента Тризивира проходят последовательные стадии метаболизма с участием внутриклеточных киназ и превращаются в соответствующие 5'-трифосфаты (ТФ). Ламивудин-ТФ, абакавир-ТФ и зидовудин-ТФ являются субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Основное противовирусное действие активных компонентов Тризивира заключается в их способности встраиваться в виде монофосфата в синтезирующуюся ДНК ВИЧ, приводя к обрыву репликации. Сродство ламивудина, абакавира и зидовудина к ДНК-полимеразам клетки-хозяина гораздо ниже.

В культуре клеток *in vitro* установлен значительный синергизм в ингибирующем эффекте на репликацию ВИЧ ламивудина с зидовудином. Действие абакавира с зидовудином *in vitro* синергичное, а с ламивудином – аддитивное.

Фармакодинамические эффекты

В полученных *in vitro* штаммах ВИЧ, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) – M184V , K65R , L74V и Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется медленно. Для клинически значимого увеличения ингибирующей концентрации в отношении 50%

штаммов IC_{50} (повышение IC_{50} в 8 раз относительно "дикого" штамма вируса) требуются множественные мутации вирусного генома. Штаммы, устойчивые к абакавиру, могут обладать пониженной чувствительностью к действию ламивудина, зальцитабина и диданозина, но полностью сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Неэффективность комбинации абакавира, ламивудина и зидовудина в самом начале лечения обычно бывает обусловлена только одной мутацией – M184V , поэтому использование этой комбинации сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Перекрестная устойчивость к абакавиру, зидовудину, ламивудину и ингибиторам протеазы ВИЧ или ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы не отмечалась. Штаммы ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у больных с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующее лечение другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы было неэффективно.

Клиническая эффективность

У ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусного лечения, комбинация абакавира, ламивудина и зидовудина вызывает более устойчивое снижение вирусной нагрузки в течение 48 недель, чем сочетание ламивудина с зидовудином. В сходной группе больных примерно у 70% из них вирусологический ответ сохранялся более 120 недель.

Применение комбинации ламивудина, абакавира и зидовудина в сочетании с эфавирензем у больных, ранее не получавших антиретровирусного лечения, в течение 24 недель приводило к снижению вирусной нагрузки до уровня 400 копий/мл примерно у 90% из них, причем у 80% больных вирусная нагрузка составляла менее 50 копий/мл.

Анализ данных рандомизированного двойного-слепого клинического исследования комбинаций абакавира с ламивудином и зидовудином и индинавира с ламивудином и зидовудином, применявшихся в течении 48 недель у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, показал сопоставимый антивирусный эффект этих комбинаций. Однако в подгруппе пациентов с исходным уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме крови, превышающим 100 000 копий/мл, комбинация, содержащая индинавир, была более эффективна. При исходном уровне вирусной РНК ниже 100 000 копий/мл эффективность обеих комбинаций одинакова.

В продолжающемся клиническом исследовании абакавир-ламивудин-зидовудин и нелфинавир-ламивудин-зидовудин у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусного лечения, установлено, что в течение первых 16 недель лечения эффективность сравниваемых комбинаций одинакова.

У пациентов с исходно низкой вирусной нагрузкой (менее 5000 копий/мл) и средним стажем противовирусной терапии, присоединение абакавира к уже используемой комбинации ламивудина с зидовудином, характеризовалось умеренным снижением вирусной нагрузки к 48 неделе терапии.

В настоящее время не существует данных по применению Тризивира у ВИЧ-инфицированных пациентов, с большим стажем антиретровирусной терапии, у ВИЧ-инфицированных пациентов, не отвечающих на проводимое лечение, и больных СПИДом (число CD4- лимфоцитов менее 50 клеток/мл^3).

Эффективность Тризивира у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее получавших высоко активную антиретровирусную терапию (ВААРТ), зависит от вида и длительности предшествующего лечения, которое могло привести к формированию штаммов ВИЧ с перекрестной устойчивостью к абакавиру, ламивудину или зидовудину.

Данных об эффективности и безопасности применения Тризивира в сочетании с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторами протеазы ВИЧ в настоящее время недостаточно.

Фармакокинетика

Исследования у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, выявили сходство фармакокинетических параметров абакавира, ламивудина и зидовудина при их применении в виде фиксированной комбинации – Тризивира или в виде Комбивира (зидовудин + ламивудин) в сочетании с Зиагеном (абакавир). Кроме того, эти параметры близки к тем, которые были получены при исследовании биоэквивалентности Тризивира у здоровых добровольцев.

Проведено сравнительное исследование биоэквивалентности препарата Комбивир и комбинации ламивудина в дозе 150 мг с зидовудином в дозе 300 мг в таблетках, принимаемых совместно натощак, а также оценка влияния пищи на скорость и степень всасывания. Показано, что при приеме натощак Комбивир биоэквивалентен ламивудину в дозе 150 мг в сочетании с зидовудином в дозе 300 мг, используемых в виде отдельных препаратов.

Проведено сравнительное исследование биоэквивалентности Тризивира и комбинации ламивудина в дозе 150 мг с зидовудином в дозе 300 мг и абакавиром в дозе 300 мг, принимаемых вместе, а также оценка влияния пищи на скорость и степень их всасывания. Результаты анализа показателей $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} свидетельствуют о том, что Тризивир биоэквивалентен ламивудину в дозе 150 мг в сочетании с зидовудином в дозе 300 мг и абакавиром в дозе 300 мг в виде отдельных препаратов, при этом прием Тризивира с пищей не приводил к клинически значимому изменению параметров фармакокинетики препарата.

Всасывание

При приеме внутрь ламивудин, абакавир и зидовудин быстро и хорошо всасываются в ЖКТ. Абсолютная биодоступность ламивудина, абакавира и зидовудина после приема внутрь у взрослых составляет соответственно 80-85%, 83% и 60-70%.

Прием пищи уменьшает скорость всасывания активных веществ Тризивира, приводя к небольшому снижению максимальной концентрации (C_{max}) на 18-32% и увеличению времени достижения максимальной концентрации примерно на 1 ч, но не отражается на площади под кривой "концентрация-время" ($AUC_{0-\infty}$). Эти изменения фармакокинетических параметров не имеют клинической значимости, поэтому Тризивир можно принимать как с пищей, так и натощак.

Распределение

V_d ламивудина, абакавира и зидовудина при в/в введении составляет среднем 1.3, 0.8 и 1.6 л/кг соответственно. Связывание ламивудина с основным белком плазмы крови, альбумином, незначительно (*in vitro* менее 36% сывороточного альбумина), поэтому фармакокинетика ламивудина носит линейный характер. Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-38%. По данным исследований *in vitro*, абакавир в терапевтических дозах связывается с белками сыворотки примерно на 49%. Взаимодействие активных компонентов Тризивира с другими лекарственными средствами посредством их вытеснения из соединения с белками плазмы крови маловероятно. Таким образом, Тризивир также не должен вступать в такой вариант взаимодействия с лекарственными препаратами, который опосредуется вытеснением их из связи с белками плазмы крови.

Ламивудин, абакавир и зидовудин проникают через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ). Отношение концентрации ламивудина и зидовудина в сыворотке к соответствующим концентрациям препаратов в СМЖ через 2-4 ч после приема внутрь составляет в среднем около 0.12 для ламивудина и 0.5 для зидовудина. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, также как и клиническое значение этого явления до настоящего времени не установлены.

По данным исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов, абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом AUC абакавира в СМЖ составляет 30-44% от AUC абакавира в плазме . В клиническом исследовании 1 фазы по изучению фармакокинетики абакавира показано, что через 1.5 часа после введения абакавира в дозе 300 мкг 2 раза/сут его концентрация в СМЖ составляет 0,14 мкг/мл. При применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут его концентрация в СМЖ увеличивается с 0.13 мкг/мл через 0.5-1 ч после его введения, до 0.74 мкг/мл через 3-4 ч. Таким образом, даже если концентрация абакавира в СМЖ через 4 ч после его введения в дозе 600 мг 2 раза/сут и не достигает максимума, она превышает IC_{50} (0.8 мкг/мл или 0.6 мкмоль/л) примерно в 9 раз.

Метаболизм

Поскольку лишь незначительная часть ламивудина метаболизируется в печени (5-10%), а также ввиду незначительного связывания с белками плазмы крови, метаболические взаимодействия ламивудина с другими препаратами маловероятны. Ламивудин выводится в неизмененном виде путем почечной экскреции.

Зидовудин, в основном, метаболизируется в печени. Основным метаболитом зидовудина в плазме крови и моче является 5-глюкуронид зидовудина, который выводится почками и составляет примерно 50-80% от принятой дозы препарата. Другим метаболитам зидовудина при парентеральном введении является 3’-амино-3’- дезокситимидин (АМТ).

Абакавир преимущественно метаболизируется в печени, только 2% от принятой дозы выводится в неизмененном виде почками. У человека абакавир метаболизируется, в основном, под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5’- карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5’-глюкуронида, которые составляют около 66% от общего количества введенной дозы препарата.

Выведение

$T_{1/2}$ ламивудина составляет 5-7 ч. Более 70% ламивудина выводится почками с участием системы транспорта органических катионов, суммарный клиренс составляет в среднем около 0,32 л/кг/ч.

По данным исследований с в/в введением зидовудина, его конечный $T_{1/2}$ в плазме крови составляет в среднем 1.1 ч, а средний общий клиренс – 1.6 л/кг/ч. Почечный клиренс зидовудина составляет 0.34 л/кг/ч, что указывает на клубочковую фильтрацию и активную канальцевую секрецию зидовудина. У больных с тяжелым нарушением функции почек концентрация зидовудина в плазме крови возрастает.

Среднее значение $T_{1/2}$ абакавира составляет около 1.5 ч. Длительное применение абакавира в дозе 300 мг внутрь 2 раза/сут не приводит к существенной кумуляции абакавира. Метаболизируется абакавир в печени, его метаболиты выводятся, в основном, с мочой. Около 83% препарата в виде метаболитов и в неизмененном виде выводятся почками, оставшееся количество – кишечником.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика препарата у пациентов старше 65 лет не изучалась.

При обследовании пациентов с нарушенной функцией почек было показано, что выведение ламивудина замедляется вследствие снижения почечного клиренса. Если клиренс креатинина (КК) составляет менее 50 мл/мин, требуется адекватная коррекция режима дозирования.

Повышение концентрации зидовудина в плазме крови наблюдается только при выраженном нарушении функции почек.

Поскольку менее 2% абакавира выводится почками в неизмененном виде, его фармакокинетика у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не отличается от таковой у больных с нормальной функцией почек.

Поскольку у пациентов со сниженной функцией почек (КК ниже 50 мл/мин) может потребоваться снижение дозы ламивудина и зидовудина, им рекомендуется назначать монокомпонентные препараты ламивудина, зидовудина и абакавира.

Немногочисленные данные, полученные у пациентов с нарушениями функции печени, свидетельствуют о возможной кумуляции зидовудина в связи со снижением скорости образования глюкуронида. В исследованиях у больных с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не было выявлено существенных изменений фармакокинетики ламивудина.

Результаты исследования фармакокинетики абакавира у больных с нарушениями функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) свидетельствуют об увеличении AUC в среднем в 1.89 раза и $T_{1/2}$ – в 1.58 раза. На показатель AUC метаболитов абакавира снижение функции печени не влияет, однако скорость их образования и выведения снижается. Поэтому доза абакавира должна быть снижена у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не изучалась.

Показания к применению:

— ВИЧ-инфекция у взрослых и детей старше 12 лет в качестве антиретровирусной терапии.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к абакавиру, ламивудину или зидовудину, или любому другому компоненту таблетки препарата;

— нарушение функции печени;

— выраженное снижение количества нейтрофилов (менее 0.75 x 10^9/л) или уровня гемоглобина (менее 7.5 г/дл, или 4.65 ммоль/л);

— терминальная стадия поражения почек

Способ применения и дозы:

При необходимости отмены или снижения дозы одного из активных компонентов препарата Тризивир их назначают в виде отдельных препаратов абакавира (Зиаген), ламивудина (Эпивир) и зидовудина (Ретровир).

Рекомендуемая доза Тризивира для **взрослых и детей старше 12 лет** – по 1 таб. 2 раза/сут независимо от приема пищи.

Если масса тела подростка или взрослого ниже 40 кг, Тризивир не назначают, поскольку доза каждого активного вещества в таблетке фиксирована, т.е. снижение дозы для каждого активного вещества в отдельности не возможно.

Данные по фармакокинетике Тризивира у **лиц старше 65 лет** отсутствуют. В связи с возможностью возрастных изменений, включая снижение функции почек и гематологические нарушения, назначение Тризивира лицам данной возрастной группы требует особой осторожности.

Нарушение функции почек может потребовать снижения дозы ламивудина или зидовудина. В связи с этим, **пациентам с нарушениями функции почек (КК менее 50 мл/мин**), рекомендуется назначать абакавир, ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов.

Пациентам с **нарушениями функции печени** Тризивир противопоказан.

При уровне гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или содержания нейтрофилов в крови менее 1.0 x 10^9/л может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При развитии этих нежелательных реакций абакавир, зидовудин и ламивудин назначают в виде отдельных препаратов.

Побочное действие:

Поскольку в состав Тризивира входят абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вызывать те же нежелательные реакции, что и эти три препарата в отдельности (таб.1). В отношении большого количества из перечисленных ниже нежелательных явлений достоверно неизвестно, связаны ли они с действием активного ингредиента, а также с действием широкого спектра обычно назначаемых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, или регистрируемые нежелательные явления являются результатом патологических процессов, лежащих в основе заболевания.

Данных, необходимых для всесторонней оценки безопасности применения Тризивира, до настоящего времени недостаточно.

Гиперчувствительность к абакавиру. По данным клинических исследований, примерно у 5% больных, принимающих абакавир, отмечается реакция гиперчувствительности, в редких случаях со смертельным исходом. Для этой реакции характерно полиорганное поражение.

У большинства больных с гиперчувствительностью при развитии этой реакции отмечаются лихорадка и/или сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная), которые являются частью проявлений данного синдрома, хотя в некоторых случаях эти симптомы отсутствуют.

Симптомы этой реакции могут появляться в любое время после начала лечения абакавиром, однако чаще всего они возникают в течение первых 6 недель лечения (медиана времени начала этой реакции – 11 суток).

Проявления реакции гиперчувствительности приведены ниже.

Со стороны кожи и придатков кожи: сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки рта, гепатит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: лимфопения.

Со стороны печени и поджелудочной железы: повышение активности ферментов печени, печеночная недостаточность.

Со стороны опорно- двигательной системы: миалгия, редко – миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентрации креатинина в плазме крови, почечная недостаточность.

Прочие: лихорадка, утомляемость, недомогание, сонливость, отек, лимфаденопатия, артериальная гипотония, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Больные с гиперчувствительностью к абакавиру вначале могут принять её за какое-либо заболевание легких и дыхательных путей (пневмонию, бронхит, фарингит), гриппоподобный синдром, гастроэнтерит или нежелательные реакции других препаратов. В связи с этим больные могут продолжать прием абакавира или возобновить его, что чревато тяжелыми последствиями, вплоть до смертельного исхода. Поэтому при появлении любых из перечисленных симптомов необходимо тщательное обследование пациента для исключения гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, то повторное назначение Тризивира или других абакавир-содержащих препаратов (Кивекса, Зиаген), строго противопоказано.

Если при развитии гиперчувствительности больные продолжают принимать абакавир, то ее симптомы становятся более выраженными, а при отмене абакавира они обычно исчезают. Возобновление лечения абакавиром у больных с реакцией гиперчувствительности в анамнезе в течение нескольких часов приводит к повторной реакции. **Повторная реакция гиперчувствительности может протекать более тяжело, чем первая, и проявляться угрожающей жизни артериальной гипотонией, вплоть до летального исхода. При развитии реакции гиперчувствительности больной должен навсегда отказаться от применения Тризивира и других абакавир-содержащих препаратов (Кивекса, Зиаген).**

Иногда реакция гиперчувствительности развиваются при возобновлении лечения абакавиром после отмены, вызванной появлением всего одного из основных симптомов этой реакции (сыпи, лихорадки, недомогания/утомляемости, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или дыхательной системы).

В редких случаях это реакция возникает при возобновлении лечения у тех больных, у которых до отмены препарата не отмечалось симптомов гиперчувствительности к препарату.

Таб.1: Нежелательные реакции каждого из активных веществ Тризивира.
(Нежелательные реакции, возникающие не менее чем у 5% больных, выделены **жирным шрифтом**).

ВНИМАНИЕ: сведения о гиперчувствительности к абакавиру приведены выше

	Абакавир	Ламивудин	Зидовудин
Со стороны сердечно-сосудистой системы			Кардиомиопатия.
Со стороны ЖКТ	**Тошнота, рвота, диарея**	**Тошнота, рвота, диарея, боль в животе**	**Тошнота, рвота, потеря аппетита,** диарея, боль в животе, пигментация слизистой оболочки рта, диспепсия, метеоризм
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы		Анемия и нейтропения (иногда тяжелые), аплазия эритроидного ростка, тромбоцитопения	Анемия, нейтропения, лейкопения, апластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения (вследствие гипоплазии костного мозга), аплазия эритроидного ростка
Со стороны печени и поджелудочной железы	Панкреатит	Транзиторное повышение активности печоночных ферментов (АСТ, АЛТ), повышение активности амилазы сыворотки, панкреатит, гепатит	Поражение печени, включая жировую дистрофию печени с выраженной гепатомелагией, повышение уровня билирубина и активности печеночных ферментов в крови, панкреатит
Со стороны метаболизма и эндокринной системы	Лактоацидоз, гиперлактатемия, накопление и перераспределение подкожно-жировой клетчатки[1]	Лактоацидоз, гиперлактатемия, накопление и перераспределение подкожно-жировой клетчатки[1]	Лактоацидоз, гиперлактатемия, накопление и перераспределение подкожно-жировой клетчатки[1]
Со стороны опорно-двигательного аппарата		**Миопатия,** редко – рабдомиолиз, артралгия	**Миалгии,** миопатия
Со стороны нервной системы	Головная боль	**Головная боль, бессонница,** периферическая невропатия, парестезии	**Головная боль, бессонница,** парестезии, головокружение, сонливость, заторможенность сознания, судороги, тревога, дипрессия
Со стороны дыхательной системы		Кашель, назальные симптомы	Кашель, одышка
Со стороны кожи и придатков кожи	Сыпь без системных проявлений. Крайне редко – полиморфная эритема, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	**Сыпь, алопеция**	Сыпь, пигментация ногтей и кожи, крапивница, зуд, потливость
Прочие	**Лихорадка, сонливость,** утомляемость, потеря аппетита	**Лихорадка, недомогание, утомляемость**	**Недомогание**, лихорадка, учащенное мочеиспускание, извращение вкуса, генерализованная боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, гинекомастия, астения

[1] накопление и перераспределение подкожно-жировой клетчатки. Частота этой нежелательной реакции зависит от многих факторов, в том числе, от сочетания с теми или иными антиретровирусными средствами.

Нежелательные реакции абакавира

Многие из приведенных ниже нежелательных явлений, связанных с приемом абакавира (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь), могут наблюдаться и при развитии реакции гиперчувствительности. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование больного для подтверждения или исключения реакции гиперчувствительности. Возобновлять терапию Тризивиром после прерывания в связи с появлением вышеперечисленных симптомов можно только после исключения реакции гиперчувствительности и под непосредственным медицинским наблюдением.

Гематологические нежелательные реакции зидовудина

Анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения лейкопения и апластическая анемия чаще возникают при приеме высоких доз (1200-1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно, в

случае угнетения гемопоэза еще до начала лечения) и у пациентов с числом CD4- лимфоцитов ниже 100 клеток/мм^3. При появлении этих эффектов может потребоваться снижение дозы или отмены зидовудина.

Нейтропения также встречается чаще у тех больных, у которых число нейтрофилов, уровень гемоглобина и витамина B_{12} в сыворотке, было снижено еще до начала терапии зидовудином.

Передозировка:

Симптомы: случаев передозировки Тризивиром не отмечалось. Симптомы острого отравления зидовудином и ламивудином, отличные от нежелательных реакций для этих препаратов, неизвестны. Случаев летального исхода при передозировке зидовудина и ламивудина не отмечалось. Клинические исследования абакавира при применении в однократных дозах, не превышающих 1200 мг, и в суточных, не превышающих 1800 мг, не выявили неожиданных нежелательных реакций. Действие абакавира в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

Лечение: в случае передозировки Тризивира за больными устанавливают наблюдение для выявления симптомов отравления и при необходимости проведения стандартной поддерживающей терапии. Поскольку ламивудин выводится посредством диализа, при передозировке Тризивира можно прибегнуть к длительному гемодиализу, хотя его эффективность в данной ситуации не изучена. Хотя гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны для выведения зидовудина, они ускоряют элиминацию его метаболита – глюкуронида. Насколько эффективны гемодиализ и перитонеальный диализ для удаления абакавира, до настоящего времени неизвестно. Более детальную информацию по передозировке можно получить в предназначенных для врачей инструкциях по применению Зиагена, Эпивира и Ретровира.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Влияние абакавира, ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин до настоящего времени не изучено. В отношении зидовудина показано, что его применение у мужчин не влияет на число, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Безопасность применения Тризивира у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Имеются только данные экспериментальных исследований о влиянии абакавира, ламивудина и зидовудина на развитие плода у животных. Поэтому во время беременности Тризивир назначают только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации молочной кислоты в сыворотке, возможно, вследствие митохондриальных нарушений, у новорожденных и грудных детей, матери которых во время беременности и в перинтальном периоде принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Клиническая значимость этого в настоящее время не установлена.

Кроме того, имеются отдельные сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях. Однако причинная связь этих нарушений с действием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время внутриутробного и послеродового периодов не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам, когда это возможно, избегать кормления ребенка грудью, чтобы предотвратить его заражение ВИЧ. Концентрация ламивудина и зидовудина в грудном молоке сопоставима с их концентрацией в сыворотке. Предполагается, хотя это и не доказано, что абакавир также выделяется с грудным молоком. Женщинам, принимающим Тризивир, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку в состав Тризивира входят абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вступать в те же лекарственные взаимодействия, что и каждый из них в отдельности. Клинические исследования продемонстрировали отсутствие выраженных лекарственных взаимодействий между абакавиром, ламивудином и зидовудином.

Приведенные ниже примеры лекарственных взаимодействий, хотя и не являются исчерпывающими, типичны для групп препаратов, назначать которые следует с особой осторожностью.

Лекарственные взаимодействия абакавира

Исследования *in vitro* и анализ основных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами, опосредованное цитохромом P450, маловероятно. Абакавир не подавляет метаболические реакции с участием изофермента 3A4 цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* показано, что абакавир не снижает активности изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP 2D6. Клинические исследования не выявили индукции печеночного метаболизма экзогенных субстанций под действием абакавира. Таким образом, взаимодействие абакавира с ингибиторами протеазы ВИЧ и другими препаратами, метаболизирующимися с участием основных изоферментов

цитохрома P450, маловероятно.

Этанол замедляет метаболизм абакавира, что приводит к увеличению площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 41%. Однако клиническая значимость этого изменения невелика. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

Метадон. По данным фармакокинетического исследования, применение абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут в комбинации с метадоном снижает C_{max} абакавира в плазме крови на 35%, увеличивает время достижения C_{max} в плазме крови на 1 ч, но не изменяет AUC. Клиническая значимость этих изменений невелика. В этом же исследовании установлено, что абакавир повышает суммарный клиренс метадона на 22%. В большинстве случаев эти изменения также расцениваются как клинически незначимые, однако в определенных ситуациях может потребоваться изменение дозы метадона.

Ретиноиды. Ретиноиды, например изотретиноин, выводятся с участием алкогольдегидрогеназы, поэтому могут вступать во взаимодействие с абакавиром, однако в настоящее время данных специальных исследований не проводилось.

Лекарственные взаимодействия ламивудина

Лекарственные взаимодействия ламивудина маловероятны, так как он метаболизируется в малой степени, плохо связывается с белками плазмы и выводится почти исключительно почками. Тем не менее, при совместном применении ламивудина с другими препаратами необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий, особенно если эти препараты выводятся, в основном почками.

Триметоприм. При одновременном применении триметоприма/сульфаметоксазола (ко-тримоксазол), 160/180 мг, AUC ламивудина увеличивается на 40% за счет триметоприма. При нормальной функции почек такое изменение не требует коррекции дозы ламивудина. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Взаимодействие ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемыми для лечения пневмонии, вызванной Pneumocystis jiroveci (P.carinii), и токсоплазмоза до настоящего времени не изучено.

Залцитабин. Возможно подавление внутриклеточного фосфорилирования залцитабина при одновременном применении его с ламивудином, поэтому Тризивир не рекомендуется применять вместе с залцитабином.

Лекарственные взаимодействия зидовудина

Метаболизм зидовудина осуществляется, в основном, в печени с участием реакций конъюгации и приводит к образованию неактивного глюкуронида. В связи с этим лекарственные средства, метаболизирующиеся преимущественно в печени, особенно с образованием глюкуронидов, могут подавлять метаболизм зидовудина.

Атоваквон. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атоваквона. Однако данные фармакокинетики показывают, что автоваквон может снижать уровень метаболизма зидовудина – глюкуронида в плазме (увеличение экспозиции зидовудина до 33% и снижение C_{max} глюкуронида до 19%). Совместный прием зидовудина в дозировке 500 или 600 мг в день в течение 3-х недель и атоваквона может привести к увеличению числа нежелательных реакций из-за повышения плазменной концентрации зидовудина. Требуется тщательное наблюдение пациентов, находящихся на продолжительном лечении атоваквоном.

Кларитромицин. Кларитромицин в таблетированной лекарственной форме может снижать всасывание зидовудина. Кларитромицин в таблетках и зидовудин-содержащие препараты следует принимать с как минимум двухчасовым интервалом.

Ламивудин. Одновременное применение зидовудина и ламивудина приводит к повышению C_{max} зидовудина в плазме – на 28% и увеличению AUC зидовудина в на 13%, оцениваемому как клинически незначимое и не меняющее профиль безопасности обоих компонентов Тризивира и, поэтому, не требует коррекции режима дозирования. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин. У некоторых больных, применявших фенитоин одновременно с зидовудином, концентрация фенитоина в крови снижалась, а у одного больного, напротив, отмечалось её повышение. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости тщательного контроля концентрации фенитоина в крови в случае его применения вместе с Тризивиром.

Пробенецид. Согласно немногочисленным данным, пробенецид, подавляя конъюгацию зидовудина с глюкуроновой кислотой, увеличивает его $T_{1/2}$ и AUC . Выведение зидовудина в виде глюкуронида (и, возможно, в свободном виде) почками под действием пробенецида замедляется.

Рифампицин. Согласно немногочисленным данным, рифампицин уменьшает AUC зидовудина на 48%±34%. Клиническая значимость этих данных в настоящее время неясна.

Ставудин. Зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина, поэтому назначать ставудин в сочетании с Тризивиром не рекомендуется.

Сопутствующее назначение *вальпроевой кислоты, флуконазола или метадона* с зидовудином может приводить к увеличению AUC зидовудина и соответствующему снижению его клиренса. Несмотря на то, что клиническое значение данного явления неизвестно, необходимо обеспечить пристальное медицинское наблюдение в отношении возможных проявлений токсичности зидовудина.

Существуют и *другие препараты,* способные влиять на метаболизм зидовудина путем конкурентного связывания с глюкуроновой кислотой или прямого ингибирующего действия на микросомальные ферменты печени, например: *ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и изопринозин.* Прежде чем назначать какой-либо из этих препаратов в сочетании с Тризивиром, необходимо тщательно взвесить возможность их взаимодействий, особенно, если планируется длительное лечение.

Одновременное применение зидовудина и препаратов с нефротоксическим и миелосупрессивным действием (пентамидина для системного применения, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластина и доксорубицина), особенно в режиме экстренного лечения, повышает риск развития нежелательных реакций зидовудина. Если избежать применения этих препаратов в сочетании с Тризивиром нельзя, то лечение проводят под тщательным контролем функции почек и гематологических показателей, а в случае необходимости дозу одного или нескольких препаратов снижают.

Сопутствующее применение *рибавирина* и зидовудина в некоторых случаях приводило к повышенному риску возникновения анемии, этот факт особенно важен для пациентов, в анамнезе которых отмечалась зидовудин-индуцированная анемия.

Поскольку лечение Тризивиром не исключает риска оппортунистических инфекций, для их профилактики может потребоваться противомикробная терапия ко-тримоксазолом, пентамидином в виде ингаляций, пириметамином и ацикловиром. Согласно немногочисленным данным клинических испытаний, существенного увеличения риска развития нежелательных реакций зидовудина эти препараты не вызывают.

Особые указания и меры предосторожности:

Гиперчувствительность к абакавиру

По данным клинических исследований, примерно у 5% больных, принимающих абакавир, развивается гиперчувствительность к препарату, в редких случаях с летальным исходом.

Факторы риска

В клинических исследованиях было показано, что носительство аллеля HLA-B*5701 значительно увеличивает риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. В проспективном клиническом исследовании CNA 106030 (PREDICT -1) пациентам с наличием аллеля HLA-B*5701 препараты абакавира не назначались, что позволило существенно снизить частоту возникновения клинически подозреваемых реакций гиперчувствительности с 7.8% (66 пациентов из 847) до 3.4% (27 из 803) ($p<0.0001$), а также частоту развития реакций гиперчувствительности, подтвержденных кожно-аппликационной пробой с 2.7% (23 пациентов из 842) до 0.0% (0 пациентов из 802) ($p<0,0001$). Таким образом, основываясь на результатах данного исследования, было показано, что реакции гиперчувствительности к абакавиру развиваются у пациентов-носителей аллеля HLA-B*5701 с частотой 48-61% по сравнению с пациентами, у которых этот аллель отсутствует (частота возникновения реакций гиперчувствительности 0-4%).

Рекомендуется проводить скрининг на носительство аллеля HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым ранее не назначались абакавир-содержащие препараты. Использование препаратов абакавира не рекомендуется у таких пациентов и должно рассматриваться только в исключительных случаях при тщательном медицинском наблюдении, когда потенциальная польза превышает риск использования препарата.

Клинический диагноз подозреваемой реакции гиперчувствительности должен оставаться основой для принятия решения использования абакавир-содержащих препаратов у всех пациентов. Даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701 абакавир необходимо отменять и не возобновлять его прием во всех случаях, когда реакцию гиперчувствительности нельзя исключить, руководствуясь клиническими данными, по причине потенциального риска развития тяжелых нежелательных реакций или даже летального исхода.

Клиническая картина

Реакция гиперчувствительности характеризуется появлением симптомов полиорганного поражения. При этом у большинства пациентов отмечается появление лихорадки и/или сыпи.

К другим возможным симптомам гиперчувствительности относятся: слабость, недомогание, сонливость, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (такие как: тошнота, рвота, диарея, боли в животе), симптомы поражения органов дыхания (такие как: одышка, боль в горле, кашель), а также рентгенологические признаки поражения органов грудной клетки (главным образом, ограниченные инфильтраты). **Симптомы реакции гиперчувствительности при лечении абакавиром могут наблюдаться в любое время, однако, как правило, появляются в течение первых шести недель приема препарата.** При продолжении лечения тяжесть симптомов нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.

Некоторые пациенты с гиперчувствительностью первоначально полагали, что страдают от респираторных (пневмония, бронхит, фарингит) или гриппоподобных заболеваний, гастроэнтерита или реакции на другие

лекарственные препараты. В связи с этим, реакция гиперчувствительности диагностировалась не сразу, и пациенты продолжали (или возобновляли) прием препарата. Это влекло за собой развитие более тяжелой реакции гиперчувствительности (вплоть до летального исхода). Принимая это во внимание, необходимо учитывать возможность развития такой реакции и исключить ее у пациентов, имеющих симптомы этих заболеваний. **Если исключить наличие реакции гиперчувствительности невозможно, возобновлять прием препарата Тризивир или любого другого лекарственного абакавир-содержащего препарата (Зиаген, Кивекса), не следует.**

Симптомы, обусловленные реакцией гиперчувствительности, усиливались при продолжении лечения и обычно исчезали после прекращения приема абакавира.

Возобновление приема абакавира после реакции гиперчувствительности в течение нескольких часов приводит к быстрому возвращению симптомов. Рецидив реакции гиперчувствительности может носить более тяжелый, по сравнению с первой реакцией, характер и сопровождаться угрожающим жизни снижением артериального давления (вплоть до летального исхода). **Пациенты, у которых возникла такая реакция гиперчувствительности, должны прекратить и никогда не возобновлять прием препарата Тризивир, а также любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (Зиаген, Кивекса).**

Имеются единичные сообщения о развитии реакции гиперчувствительности после возобновления приема абакавира, отмененного при появлении отдельных ключевых симптомов гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, слабость/недомогание, желудочно-кишечные расстройства или симптомы поражения органов дыхания). В очень редких случаях сообщалось о развитии реакции гиперчувствительности после возобновления приема препарата пациентами, у которых ранее симптомов гиперчувствительности отмечено не было.

Лечение

Пациенты, у которых появлялись признаки и симптомы гиперчувствительности, ДОЛЖНЫ немедленно обратиться к своему лечащему врачу за консультацией. При постановке диагноза гиперчувствительности СЛЕДУЕТ незамедлительно прекратить прием препарата Тризивир. НИКОГДА НЕ СЛЕДУЕТ возобновлять лечение препаратом Тризивир и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (Зиаген, Кивекса), после возникновения реакции гиперчувствительности. Это связано с угрозой появления в течение нескольких часов после возобновления приема препарата выраженных симптомов (включая угрожающую жизни гипотензию), которые могут привести к летальному исходу.

Для профилактики отсроченного выявления и снижения риска развития гиперчувствительности, угрожающей жизни, следует полностью прекратить прием препарата Тризивир при невозможности исключения гиперчувствительности, даже при потенциальном наличии других заболеваний (заболевания органов дыхания, гриппоподобные заболевания, гастроэнтерит, реакции на прием других лекарственных препаратов). Не следует возобновлять лечение препаратом Тризивир и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (Зиаген, Кивекса), даже в случае появления симптомов гиперчувствительности при повторном приеме других лекарственных препаратов.

Предупреждающая карта с информацией для пациентов о реакции гиперчувствительности находится в упаковке.

Особые указания по лечению после перерыва в терапии препаратом Тризивир

В случае прекращения лечения препаратом Тризивир, перед возобновлением приема препарата следует тщательно изучить причину отказа от применения препарата и убедиться в отсутствии у пациента симптомов реакции гиперчувствительности. Не следует возобновлять прием препарата Тризивир и других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (Зиаген, Кивекса), при невозможности исключения реакции гиперчувствительности.

Описаны немногочисленные случаи развития реакции гиперчувствительности при возобновлении лечения абакавиром после его отмены в связи с появлением какого-либо одного из типичных симптомов гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, недомогание, утомляемость, желудочно-кишечные нарушения и нарушения со стороны дыхательной системы). Поскольку во всех таких случаях исключить реакцию гиперчувствительности нельзя и, принимая во внимание данные о более тяжелом ее течении при повторном применении абакавира, возобновление терапии препаратом Тризивир или другим абакавир-содержащим препаратом (Зиаген, Кивекса) у этих больных не рекомендуется.

Реакция гиперчувствительности отмечалась, хотя и крайне редко, даже при возобновлении лечения данным препаратом больных, у которых симптомы этой реакции ранее не наблюдались, и перерыв в приеме содержащего абакавир препарата был связан с другими причинами. В таком случае возобновление приема препарата возможно, однако требует наличия у больного или окружающих его людей быстрого доступа к медицинской помощи.

Важная информация для пациентов

Врач, назначающий препарат, должен убедиться, что приведенная ниже информация о реакции гиперчувствительности доведена до сведения пациента в полном объеме:

— пациенты должны быть предупреждены о риске развития реакции гиперчувствительности на абакавир, которая может привести к возникновению угрожающей жизни осложнений или смерти;

— при появлении признаков или симптомов, возможно обусловленных реакцией гиперчувствительности, пациенты ДОЛЖНЫ НЕМЕДЛЕННО обратиться к своему лечащему врачу;

— пациенты с гиперчувствительностью к абакавиру никогда не должны принимать препарат Тризивир и другие

лекарственные абакавир-содержащие препараты (Зиаген, Кивекса);

— во избежание риска возобновления приема препарата пациенты, у которых отмечалась реакция гиперчувствительности, должны вернуть оставшиеся таблетки врачу, назначившему данный препарат.

— пациенты, прекратившие прием препарата Тризивир по какой-либо причине (например, в связи с развитием побочных эффектов), перед возобновлением приема препарата должны проконсультироваться со своим лечащим врачом.

— Каждый пациент должен ознакомиться с Предупреждающей карточкой, прилагающейся к препарату. Пациентам следует напомнить, что они должны всегда иметь при себе Предупреждающую карточку, прилагающуюся к препарату.

Лактоацидоз, гепатомегалия и жировая дистрофия печени

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, гепатомегалии и жировой дистрофии печени, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин или их комбинаций. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

Симптомы, указывающие на лактоацидоз, включают общую слабость, снижение аппетита, быстрое похудание неясной этиологии, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ).

Применение Тризивира у любого пациента требует осторожности, особенно при наличии факторов риска поражения печени. При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксического действия (может проявляться гепатомегалией и жировой дистрофией печени, даже в отсутствие выраженного повышения активности аминотрансфераз) лечение Тризивиром необходимо прекратить.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

Лечение комбинированными антиретровирусными средствами может сопровождаться одним или несколькими из перечисленных симптомов: ожирением, перераспределением подкожно-жировой клетчатки с жировыми отложениями на лице, туловище, шее (“горб буйвола”), атрофией периферических мышц и мышц лица, гинекомастией, повышением концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови.

Все эти симптомы относятся к проявлениям липодистрофии. Один или несколько из этих симптомов могут возникать при лечении любыми ингибиторами протеазы ВИЧ и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Однако риск этих нежелательных реакций при лечении разными препаратами этих двух групп неодинаков.

Липодистрофия имеет сложную этиологию и может развиваться под действием разных факторов, которые могут действовать синергично. Например, важную роль в ее развитии играют сама ВИЧ-инфекция, пожилой возраст пациента и продолжительность антиретровирусного лечения.

Отдаленные последствия этих нежелательных явлений пока неизвестны.

При физикальном обследовании необходимо обращать внимание на перераспределение подкожно-жировой клетчатки. Лабораторное исследование должно включать определение концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Гематологические нежелательные реакции

Лечение зидовудином может приводить к развитию анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичная за счет нейтропении). Эти осложнения чаще возникают при лечении высокими дозами зидовудина (1200-1500 мг/сут), а также в случаях, когда до начала лечения у пациента наблюдается угнетение кроветворения, в частности, в поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В связи с этим у больных, принимающих Тризивир, необходимо тщательно оценивать гематологические показатели

Гематологические нарушения возникают обычно не ранее чем через 4-6 недель после начала лечения. В поздних стадиях ВИЧ-инфекции в течении в течение первых трех месяцев лечения анализ крови рекомендуется проводить по крайней мере каждые 2 недели, впоследствии как минимум – ежемесячно. Для терапии, начатой в ранней стадии ВИЧ-инфекции, гематологические побочные эффекты нетипичны. В зависимости от общего состояния пациентов анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1-3 месяца.

При развитии тяжелой анемии и выраженной миелосупрессии под действием Тризивира, а также при наличии гематологических нарушений до начала лечения, например, при уровне гемоглобина ниже 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или содержании нейтрофилов ниже 1.0 x 10^9/л, может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку изменить дозу зидовудина в составе Тризивира нельзя, таким больным назначают отдельные препараты зидовудина, абакавира и ламивудина.

Панкреатит

На фоне лечения абакавиром, ламивудином и зидовудином в редких случаях развиваются панкреатит, хотя до настоящего времени неясно, обусловлен ли он действием этих препаратов или является следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических или лабораторных признаков панкреатита лечение Тризивиром немедленно

прекращают.

Сопутствующий гепатит В

Клинические исследования и пострегистрационный анализ нежелательных реакций ламивудина показывают, что у некоторых больных хроническим гепатитом В при отмене ламивудина возникают клинические и лабораторные признаки рецидива заболевания, который на фоне декомпенсации функции печени, может приводить к очень тяжелым последствиям. У больных с сопутствующим гепатитом В в случае отмены Тризивира необходимо регулярно оценивать функцию печени и определять маркеры репликации HBV .

Сопутствующий гепатит С

Причины усугубления анемии на фоне приема рибавирина при сопутствующей антиретровирусной терапии зидовудином недостаточно изучены, поэтому не рекомендуется сочетать препараты, содержащие зидовудин с рибавирином; если же зидовудин уже входит в комбинированную антиретровирусную терапию, такой режим лечения должен быть пересмотрен, особенно для пациентов, имеющих в анамнезе анемию при приеме зидовудина.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ) ее проведение может активизировать воспалительный процесс и привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала АРТ. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ренит, генерализованную или очаговую инфекцию, вызванную микобактериями, и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)*. Появления любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Оппортунистические инфекции

Применение Тризивира или других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому больные должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих заболеваний.

Передача ВИЧ-инфекции

Пациентам необходимо объяснить, что проведение антиретровирусной терапии, в т.ч. с применением Тризивира, не снижает риск передачи ВИЧ другим лицам половым и парентеральным путем, и поэтому не отменяет необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Инфаркт миокарда

В результате проспективного, наблюдательного, эпидемиологического исследования с целью изучения частоты возникновения инфаркта миокарда у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, обнаружилась связь предшествующего, в течение 6 мес, приема абакавира с повышенным риском развития инфаркта миокарда. По данным обобщенного анализа клинических исследований, спонсируемых компанией ГлаксоСмитКляйн, не наблюдалось повышения риска инфаркта миокарда, сопряженного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, неизвестны. В общем, доступные данные, полученные из наблюдательных когортных и контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь терапии абакавиром и риском инфаркта миокарда.

Тем не менее, с осторожностью следует назначать антиретровирусную терапию, включая препараты, содержащие абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ИБС. Необходимо принятие всех мер для минимализации модифицируемых факторов риска (таких, как артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и курение).

Сопутствующее лечение

Пациентов следует предостеречь от самолечения с использованием каких бы то ни было препаратов.

Подбор доз

При необходимости индивидуального подбора доз назначают отдельные препараты абакавира, ламивудина и зидовудина. Однако в этом случае врач должен ознакомиться с информацией по каждому из этих препаратов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния Тризивира и входящих в его состав действующих веществ (абакавира, ламивудина и зидовудина) на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Фармакологические свойства действующих веществ не позволяют предсказать влияние Тризивира на эти виды деятельности. При оценке способности больного управлять автотранспортом и работать с механизмами следует учитывать его клиническое состояние и весь спектр нежелательных реакций Тризивира.

При нарушениях функции почек

Нарушение функции почек может потребовать снижения дозы ламивудина или зидовудина. В связи с этим,

пациентам с нарушениями функции почек (КК менее 50 мл/мин), рекомендуется назначать абакавир, ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов.

При нарушениях функции печени

Противопоказано: нарушение функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Данные по фармакокинетике Тризивира у **лиц старше 65 лет** отсутствуют. В связи с возможностью возрастных изменений, включая снижение функции почек и гематологические нарушения, назначение Тризивира лицам данной возрастной группы требует особой осторожности.

Применение в детском возрасте

Препарат назначают детям старше 12 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°С, в недоступном для детей месте. Не использовать после истечения срока годности.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Trizivir