

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті төрағасының  
2018 жылғы “01” қараша  
№ N017687 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық  
Тризивир®**

**Саудалық атауы**  
Тризивир®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Жоқ

**Дәрілік түрі**  
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында  
*белсенді заттар:* 300 мг абакавир (абакавир сульфаты түрінде)  
150 мг ламивудин,  
300 мг зидовудин,

*қосымша заттар:* микрокристалды целлюлоза, А типті натрий крахмалы гликоляты, магний стеараты,

*қабықтың құрамы:* Опадрай® жасыл 03В11434: гипромеллоза, титанның қостотығы (Е171), полиэтиленгликоль, FD&C Blue N2/Indigo Carmine Aluminium Lake (Е132), темірдің сары тотығы (Е172).

**Сипаттамасы**

Капсула пішінді, көк-жасыл түсті, бір жағында «GX LL1» жазуы бар, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар.  
Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. АИТВ инфекциясын емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар, біріктірілімдер. Зидовудин, ламивудин және абакавир.  
АТХ коды J05AR04

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

*Сіңірілуі*

Ламивудин, абакавир мен зидовудин ішке қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан тез және жақсы сіңіріледі. Ламивудиннің, абакавир мен зидовудиннің абсолютті биожетімділігі ересектерде ішу арқылы қабылдағаннан кейін, тиісінше, 80-85 %, 83 %

және 60-70 %-ға жуық. Абакавирдің, ламивудин мен зидовудиннің фармакокинетикалық параметрлері, олар Тризивир® препаратының құрамында немесе бөлек Комбивир және Зиаген® препараттарының құрамында тағайындалған кезде ерекшеленбеген.

Қан плазмасындағы жалпы концентрациясының (AUC) және қан сарысуындағы ең жоғары концентрациясының ( $C_{max}$ ) концентрация-уақыт арақатынасының қисық астындағы аудан көрсеткіштері бойынша, Тризивир® 150 мг дозадағы ламивудинге, 300 мг дозадағы зидовудинге және 300 мг дозадағы абакавирге олар бөлек қабылданған кезде биобаламалы. Ас ішу Тризивир® препаратының сіңірілу жылдамдығын азайтады ( $C_{max}$ , орта есеппен, 18-32 % аздап төмендеуі) және  $T_{max}$  ұзартады (шамамен 1 сағат), бірақ сіңірілу шамасына әсер етпейді. Бұл деректердің клиникалық мәні жоқ, ал Тризивир® препаратын ас ісуге байланыссыз қолдануға болады.

Тризивир® емдік дозаларда тағайындалғанда ламивудин, абакавир және зидовудин үшін  $C_{max}$  жоғары шекті көрсеткіштері, тиісінше, 1.33, 3.49 және 1.56 мкг/мл құрайды.  $C_{max}$  көрсеткішінің орташа жоғарылауы зидовудинді ламивудинмен бірге қолданғанда байқалған (28 %), дегенмен AUC шамасы елеулі өзгермеген. Зидовудин ламивудиннің фармакокинетикасына әсер етпейді. Абакавир бірге қолданылғанда  $C_{max}$  зидовудинде 20 % және ламивудинде 35 % төмендейді.

#### Таралуы

Ламивудин, абакавир мен зидовудин үшін орташа таралу көлемі, тиісінше, 1.3; 0.8; 1.6 л/кг құрайды. Ламивудин емдік дозалардың бүкіл ауқымында дозаға тәуелді фармакокинетикаға ие және қан плазмасының альбуминімен байланысу қабілеті онша жоғары емес (*in vitro* 36 %-дан аз). Зидовудиннің қан плазмасы ақуыздарымен байланысы 34 %-дан 38 % дейін, ал абакавирдікі шамамен 49 % *in vitro* құрайды. Бұл Тризивир® үшін дәрілік препараттарды қан плазмасының ақуыздарымен байланыстан ығыстыру механизмі арқылы өзара әрекеттесу ықтималдығының жоғары еместігін айғақтайды.

Ламивудин, абакавир мен зидовудин гематоэнцефалдық бөгет (ГЭБ) арқылы өтеді және жұлын сұйықтығынан (ЖС) табылады. Ламивудин мен зидовудиннің ЖС және сарысудағы концентрация қатынасының орта шамасы ішке қабылдағаннан кейін 2-4 сағаттан соң, тиісінше, 0.12 және 0.5 құрады.

Абакавирдің ЖС және қан плазмасындағы (AUC) концентрацияларының қатынасы 30-44 % құрады. Абакавирдің ЖС-дағы орташа концентрациясы 300 мг дозасын қабылдағаннан кейін 1.5 сағаттан соң 0.14 мкг/мл болды. 600 мг дозасын қабылдағаннан кейін 0.5-1 сағаттан соң ол 0.13 мкг/мл құрап, 3-4 сағат өткенде 0.74 мкг/мл дейін ұлғайды.

Абакавир тәулігіне 600 мг дозада қабылданғанда жоғары шекті концентрацияларының алынған мәндері 0.08 мкг/мл абакавир мәндерімен салыстырғанда, абакавирдің  $IC_{50}$  - ден 9 есе асып түседі.

#### Метаболизмі

Ламивудин организмнен бүйрек арқылы өзгеріссіз күйде шығарылады. Бауырдағы аздаған метаболизміне (5-10 %) және қан плазмасы ақуыздарымен әлсіз байланысуына орай, ламивудиннің дәрілермен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Зидовудиннің 50-80 % қабылданған дозасы бүйрек арқылы 5'-глюкуронид түрінде экскрецияланады.

Абакавир бауырда алғаш метаболизденеді, онда алкогольдегидрогеназа ферментінің қатысуымен және глюкурондану арқылы препарат дозасынан 66 % құрайтын метаболиттері – 5'-карбол қышқылы мен 5'-глюкурон қышқылы түзіледі, ол

организмнен несеппен шығарылады, 2 %-дан аз абакавир несеппен өзгеріссіз күйде бөлінеді.

#### *Шығарылуы*

Ламивудиннің жартылай шығарылу кезеңі 5-7 сағат құрайды. Бүйректік клиренсі басым болып (>70 %), органикалық катиондарды тасымалдау жүйесі арқылы жүзеге асады, ал орташа жүйелі клиренсі шамамен 0.32 л/сағ./кг тең. Ламивудин элиминациясы бүйрек жеткіліксіздігінде бұзылады, сондықтан креатинин клиренсі  $\leq 50$  мл/мин пациенттерге оның дозасын азайту қажет болады.

Зидовудиннің жартылай шығарылу кезеңі, жүйелі және бүйректік клиренсі, тиісінше, 1.1 сағат; 1.6 л/сағ./кг; 0.34 л/сағ./кг құрады. Қан плазмасында зидовудин концентрациясы бүйректің айқын жеткіліксіздігінде ұлғаяды.

Абакавирдің жартылай шығарылуының орта кезеңі шамамен 1.5 сағат құрайды. Тәулігіне 2 рет 300 мг-ден көп рет қабылдағанда абакавирдің елеулі жинақталуы байқалмайды. Абакавир метаболизмі бауырда өтеді, ал метаболиттерінің кейінгі элиминациясы бүйрек арқылы жүзеге асады.

Абакавир мен оның метаболиттері несепте алынған дозаның 83 % жуығын құрайды, оның қалған бөлігі нәжіспен шығарылады.

#### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде Тризивир® препаратын пайдалану жөнінде деректер жоқ.

Бауыр циррозы бар пациенттерде глюкуронданудың төмендеуі салдарынан зидовудиннің жинақталуы байқалуы мүмкін.

Орташа және ауыр сипатты бауыр жеткіліксіздігінде ламивудин фармакокинетикасы онша бұзылмайды.

Абакавир бауырда алғаш метаболизденеді. Бауырдың жеңіл жеткіліксіздігінде, орта есеппен, AUC 1.89 есе, ал жартылай шығарылу кезеңі 1,58 есе артуы байқалады. Оның метаболиттерінің түзілу және шығарылу жылдамдығы азаяды. Осылайша, бауырдың жеңіл жеткіліксіздігінде абакавир дозасын азайту ұсынылады.

Абакавир фармакокинетикасы орташа және ауыр дәрежелі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде зерттелмеген, сондықтан мұндай пациенттерде Тризивир® препаратын қабылдау ұсынылмайды.

#### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігінде ламивудиннің бүйректік клиренсінің төмендеуі байқалады, соған сәйкес, оның элиминациясы бұзылады. Креатинин клиренсінің  $<50$  мл/мин мәндерінде препарат дозасын азайту ұсынылады. Қан плазмасындағы зидовудин концентрациясы айқын бүйрек жеткіліксіздігінде ұлғаяды. Абакавир бауырда алғашқы метаболизмге ұшырайды және 2 %-дан аз препарат несеппен өзгеріссіз күйде шығарылады. Абакавир фармакокинетикасы бүйрек жеткіліксіздігінің соңғы сатысында және сақталған бүйрек функциясында бірдей. Ламивудин мен зидовудин дозасын түзету қажет болса (креатинин клиренсі  $<50$  мл/мин), ламивудин, зидовудин және абакавирді бөлек-бөлек тағайындаған дұрыс.

#### **Фармакодинамикасы**

Тризивир® – вирусқа қарсы біріктірілген препарат.

Ламивудин, зидовудин мен абакавир нуклеозидтер аналогтары және кері транскриптаза ферментінің тежегіштері, сондай-ақ адамдағы 1 және 2 типті иммундық тапшылық вирустарының (АИТВ-1, АИТВ-2) қуатты таңдамалы тежегіштері болып табылады.

Бұл үш зат жасушаішілік киназалармен 5'-трифосфатқа (ТФ) дейін бірізді метаболизденеді. Ламивудин трифосфаты, абакавир трифосфаты және зидовудин трифосфаты АИТВ кері транскриптазасының субстраттары және бәсекелес тежегіштері болып табылады. Алайда, олардың вирусқа қарсы белсенділігінің басты механизмі бұл заттардың монофосфатты түрлерін кейіннен үзіліп кететін вирустық ДНҚ тізбегіне ендірумен жүзеге асады. Тризивир® адам жасушасының ДНҚ-полимеразаларына едәуір аз аффинді болып шығады.

Жасушалар өсіріндісіндегі Тризивир® препаратының вирусқа қарсы белсенділігі кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштерімен (диданозин, эмтрицитабин, ставудин немесе тенофовир) және кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштерімен (невирапин) немесе протеаза тежегіштерімен (ампренавир) бірге қолданған жағдайда бәсеңдемейді.

Ламивудин мен басқа да вирусқа қарсы препараттар (абакавир, диданозин және невирапин,) тағайындалғанда *in vitro* антагонизм әсері байқалмаған.

Зидовудин мен басқа да вирусқа қарсы препараттар (диданозин, интерферон-альфа) тағайындалғанда *in vitro* антагонизм әсері байқалмаған.

#### *Төзімділігі*

*In vitro* абакавир мен ламивудинге төзімді АИТВ-1 штамдары алынған. Ламивудинге төзімділігі кері транскриптазаның M184VI, жиірек M184V кодондары аумағындағы спецификалық генотиптік өзгерістермен шартталған.

Абакавирге төзімділік кері транскриптазаның кейбір кодондарының (M184V, K65R, L74V және Y115F кодондары) аумағында спецификалық генотипті өзгерістермен шартталған және салыстырмалы түрде баяу дамиды; вирустың көптеген мутацияларымен шартталған, соның нәтижесінде, жабайы АИТВ штамымен салыстырғанда, 8 есе IC<sub>50</sub> ұлғаюына жетуге болады. Абакавирге төзімді штамдарда ламивудинге, зальцитабинге және/немесе диданозинге сезімталдықтың азаюы да байқалады, бірақ зидовудин мен ставудинге сезімталдық сақталады.

Бұрын нуклеозидтерді немесе оларға төзімді басқа тежегіштерді алған, вирустың бақыланбайтын репликациясы бар пациенттерден бөлінген ауруханалық АИТВ штамдарында абакавирге сезімталдықтың төмендеуі болды.

Тризивир® препаратымен біріктірілген бастапқы емнің тиімсіздігі, ең алдымен, бір M184V кодонындағы мутациялардан болады, бұл екінші желіде ем жүргізу қажеттілігі туралы пікірді растайды.

Абакавир, зидовудин немесе ламивудин мен протеазалар тежегіштерінің немесе кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштерінің арасындағы айқаспалы төзімділіктің даму ықтималдығы аз.

#### **Қолданылуы**

- ересектердегі АИТВ инфекциясын емдеу

#### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Емдеу АИТВ жұқтырған пациенттермен жұмыс істеу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс.

Ересектерге ұсынылатын дозасы – тәулігіне 2 рет 1 таблеткадан.

Тризивир® препаратын тамақ ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Егер пациенттердің дене салмағы 40 кг-ден аз болса, таблетканы бөлшектеуге болмайтындықтан, Тризивир® препаратын тағайындауға болмайды. Тризивир® препаратын тоқтату немесе оның дозасын азайту қажет болатын жағдайларда оның

белсенді компоненттерін абакавир (Зиаген®), ламивудин (Эпивир®), зидовудин (Ретровир®) препараттары түрінде бөлек-бөлек қолдануға болады.

#### *Егде жастағы пациенттер*

65 жастан асқан пациенттердегі фармакокинетикасы зерттелмеген.

Тризивирді® егде жастағы пациенттерге тағайындағанда жасына байланысты бүйрек функциясының төмендеуіне және қан көрсеткіштерінің өзгеруіне ерекше назар аударған жөн.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Бүйрек жеткіліксіздігінде (креатинин клиренсі <50 мл/мин) ламивудин немесе зидовудин дозасын азайту талап етіледі, сондықтан Тризивир® орнына абакавир, ламивудин және зидовудинді бөлек тағайындаған дұрыс. Дәрігерлер аталған дәрілік препараттардың медициналық қолдану жөніндегі жеке нұсқаулықтарымен танысуы тиіс. Тризивирді® бүйрек жеткіліксіздігінің терминалды сатысындағы пациенттерге тағайындамау керек.

#### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Бауыр функциясы елеусіз дәрежеде бұзылған (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А дәрежесі) пациенттерде абакавир мен зидовудин дозасын азайту қажет болуы мүмкін. Тризивир® препаратының құрамындағы осы компоненттерді азайту мүмкін болмағандықтан, абакавир, зидовудин және ламивудин препараттарын бөлек-бөлек тағайындау қажет. Тризивир® препараты бауыр жеткіліксіздігі орташа немесе ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл) пациенттерге тағайындауға ұсынылмайды.

#### *Балалар*

Тризивир® препаратының жасөспірімдер мен балалар үшін қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

#### *Қан көрсеткіштері тарапынан жағымсыз реакциялары бар пациенттер*

Зидовудин дозасын түзету талап етіледі. Гемоглобин мөлшері 9 г/дл-ден (5.59 ммоль/л) аз немесе нейтрофильдер саны  $1.0 \times 10^9/\text{л}$  төмен болса абакавир, зидовудин мен ламивудин бөлек-бөлек тағайындалуы тиіс.

### **Жағымсыз әсерлері**

Тризивир® препаратының құрамында үш белсенді компонент – абакавир, зидовудин мен ламивудин бар, ал оларды қолданғанда кездесуі мүмкін жағымсыз реакциялар төменде көрсетілген. Аталған реакциялардың Тризивир® препаратын қабылдаумен, қатарлас еммен байланысты екені немесе жалпы аурудың салдары болып табылатыны анық емес.

Кездесу жиілігі: өте жиі (>1/10), жиі (>1/100, <1/10), жиі емес (>1/1000, <1/100), сирек (>1/10 000, <1/1000), өте сирек (<1/10000).

Қою әріппен белгіленген жағымсыз реакциялар кемінде 5 % жағдайда кездесті.

**Маңызды! Абакавирге аса жоғары сезімталдық туралы ақпаратпен танысу үшін төмендегі ақпаратты оқыңыз («Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялары»).**

#### *Абакавирге реакциялар*

##### *Жиі*

- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- анорексия
- бас ауыру

- жүрек айну, құсу, диарея
- бөртпе (жүйелі зақымдану симптомдарынсыз)
- қызба, ұйқышылдық, шаршау

#### *Сирек*

- панкреатит
- сүт қышқылды ацидоз, гиперлактатемия, майдың қайта таралуы/жиналуы

#### *Өте сирек*

- мультиформалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз

#### Ламивудинге реакциялар

#### *Жиі*

- бас ауыру, ұйқысыздық
- жөтел, мұрын симптомдары
- жүрек айну, құсу, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, диарея
- бөртпе, алопеция
- артралгия, бұлшықеттердің бұзылуы
- әлсіздік, қажу, қызба

#### *Жиі емес*

- бауыр ферменттері (АСТ, АЛТ) белсенділігінің транзиторлы жоғарылауы
- анемия, нейтропения (кейде ауыр дәрежелі); тромбоцитопения

#### *Сирек*

- сарысулық амилаза белсенділігінің жоғарылауы, панкреатит
- гепатит
- рабдомиолиз
- сүт қышқылды ацидоз, гиперлактатемия, майдың қайта таралуы/жиналуы

#### *Өте сирек*

- эритроцитарлық аплазия
- шеткері нейропатия (парестезия)

#### Зидовудинге реакциялар

#### *Өте жиі*

- жүрек айну
- бас ауыру

#### *Жиі*

- құсу, іш аумағындағы ауырулар, диарея, диспепсия, іштің кебуі
- бауыр ферменттері белсенділігінің және билирубиннің жоғарылауы
- миалгия, миопатиялар
- дімкәстік
- анемия, нейтропения, лейкопения
- бас айналу

#### *Жиі емес*

- тромбоцитопения және панцитопения сүйек кемігінің гипоплазиясымен
- бөртпе, есекжем, қышыну

#### *Сирек*

- анорексия
- эритроцитарлық аплазия
- гипоксия болмаған кездегі сүт қышқылды ацидоз, гиперлактатемия, майдың қайта таралуы
- мазасыздық, депрессия

- ұйқысыздық, парестезиялар, бас айналу, ұйқышылдық, ойлау шапшаңдығының төмендеуі, құрысулар
  - кардиомиопатия
  - жөтел, диспноэ
  - ауыз қуысы шырышты қабығының пигментациясы, дәм сезудің бұрмалануы
  - панкреатит
  - бауыр функциясының бұзылуы (стеатозбен айқын гепатомегалия)
  - тырнақ пен тері жабындары пигментациясы
  - бөртпе, есекжем, қышыну
  - қатты тершеңдік
  - несеп шығарудың жиілеуі
  - гинекомастия
  - жалпы ауыру синдромы, **дімкәстік**, қалтырау, кеуде қуысының ауыруы, тұмау тәрізді симптомдар, астения
- Өте сирек*
- апластикалық анемия

Жоғарыда аталған жағымсыз реакциялардың көпшілігі (жүрек айну, құсу, диарея, қызба, енжарлық, бөртпе) әдетте абакавирге аса жоғары сезімталдығы бар пациенттерде болады. Осылайша, бойында аталған белгілердің кез келгені бар пациенттерде аса жоғары сезімталдықтың осы реакциясының бар-жоғы мұқият тексерілуі тиіс. Полиморфты эритеманың, Стивенс-Джонсон синдромының немесе уытты эпидермалық некролиздің пайда болған өте сирек жағдайлары туралы хабарланды, ондайда абакавирге аса жоғары сезімталдықты жоққа шығару мүмкін емес. Мұндай жағдайларда құрамында абакавир бар дәрілік заттарды қабылдауды біржола тоқтату керек.

### ***Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялары***

Көп жағдайларда аса жоғары сезімталдық реакциялары көріністерінің бірі қызба және бөртпе (макула-папулезді немесе есекжем) болды, алайда аса жоғары сезімталдық реакциялары осы симптомдар болмаған кезде де байқалуы мүмкін. Басқа да негізгі симптомдар асқазан-ішек жолының, тыныс алу ағзаларының бұзылыстарын немесе енжарлық және дімкәстік сияқты жүйелі симптомдарды қамтиды.

Осы аса жоғары сезімталдық реакциясының белгілері мен симптомдары төменде келтірілген. Кем дегенде 10 % пациентте кездескен белгілер қою әріппен бөліп көрсетілген:

- бөртпе (әдетте макула-папулезді немесе уртикарлы)
- ауыз қуысы шырышты қабығының ойық жаралануы, іштің ауыруы, жүрек айну, құсу, диарея
- енгігу, жөтел, тамақтың ауыруы, тыныс алу жеткіліксіздігі, респираторлық дистресс-синдром
- қызба, шаршау, дімкәстік, ісінулер, лимфоаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- бас ауыру, парестезиялар
- лимфопения
- функционалдық бауыр сынамалары көрсеткіштерінің жоғарылауы, бауыр жеткіліксіздігі
- креатинин деңгейінің жоғарылауы, бүйрек жеткіліксіздігі

- миалгиялар, миолиз, артралгиялар, креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы. Кейбір жағдайларда аса жоғары сезімталдық реакцияларын респираторлық жүйенің аурулары (пневмония, бронхит, фарингит), тұмау тәрізді аурулар, гастроэнтерит немесе басқа дәрілік препараттарға реакциялар түрінде сипатталуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдық реакциялары диагностикасындағы кідіріс абакавир қабылдауды жалғастыруға және, тиісінше, қабылдау аясында аса жоғары сезімталдықтың аса ауыр реакцияларының дамуына әкелуі мүмкін. Осылайша, аса жоғары сезімталдық реакцияларына күдіктенгенде, тіпті басқа диагноз болу мүмкіндігі жоққа шығарылмаған жағдайларда да, аталған симптомдардың бәрі аса жоғары сезімталдық реакциясымен болжамды өзара байланыс тұрғысынан мұқият қарастырылуы тиіс. Егер аса жоғары сезімталдық реакциясы жоққа шығарылмаса, Тризивир® препараты мен құрамында абакавир бар өзге өнімдер (КИВЕКСА®, Зиаген®) қабылдау тоқтатылып, олар келешекте ешқашан тағайындалмауы тиіс.

Аса жоғары сезімталдық реакциясымен байланысты симптомдар емді жалғастырғанда нашарлай түседі, ал абакавир мен құрамында абакавир бар препараттар қабылдауды тоқтатқаннан кейін әдетте жоғалып кетеді.

Аса жоғары сезімталдық реакциясы аясында абакавир қабылдауды жаңғырту симптомдардың бірнеше сағат ішінде қайта оралуына әкеледі.

**Тризивир® препаратын қабылдауды жалғастыру аясында дамитын симптомдар препаратты алғаш қабылдау аясында білінген симптомдардан әлдеқайда күрделі болып, әрі өмірге қауіп төндіретін гипотонияның дамуына және өлімге әкелуі мүмкін.**

Абакавирге аса жоғары сезімталдық симптомдарынан кейін абакавир қабылдауды жалғастыру симптомдардың бірнеше сағат ішінде жылдам қайта оралуына әкеледі. Аса жоғары сезімталдық симптомдарының бұл қайталануы, әдетте, бастапқысына қарағанда едәуір ауыр болып, өмірге қауіп төндіретін гипотензияның дамуына және өлімге әкелуі мүмкін. Сондай-ақ осы сияқты реакциялар жоғары сезімталдықтың негізгі симптомдарының (жоғарыдан қараңыз) біреуіне ғана ие пациенттерде абакавирді қайталап қолданған кезде абакавирді қабылдауды тоқтатқанға дейін сирек туындаған; және өте сирек жағдайларда аса жоғары сезімталдықтың қандай да бір хабаршы симптомдарынсыз емді жаңғыртқан пациенттерде де байқалды (яғни бұрын абакавирдің жағымдылығы қалыпты деп саналған пациенттер).

Аса жоғары сезімталдықтың қандай да бір симптомының (бөртпе, қызба, дімкәстік/шаршау, гастроинтестинальді немесе респираторлық симптомдар) дамуы аясында оны тоқтатқаннан кейін абакавир қабылдауды жаңғыртқанда аса жоғары сезімталдық реакциясы дамыған бірнеше жағдайлар анықталған.

Сирек жағдайларда аса жоғары сезімталдық дамуының алдыңғы белгілері мен симптомдары болмаса да, абакавирмен емдеуді жаңғыртқанда аса жоғары сезімталдық реакциясы дамуы мүмкін.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- Тризивир® препаратына немесе препараттың кез келген белсенді (абакавир, ламивудин немесе зидовудин) немесе қосымша компонентіне аса жоғары сезімталдық
- бауыр жеткіліксіздігі, бауыр циррозы
- бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысы
- нейтропения ( $< 0,75 \times 10^9$  /л), гемоглобин мөлшерінің төмендеуі ( $< 75$  г/л немесе 4,65 ммоль/л)
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер



- жүктілік

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Абакавир, зидовудин және ламивудин арасында клиникалық мәнді өзара әрекеттесулер байқалмаған. Тризивир® препаратының құрамына үш белсенді зат кіретіндіктен, осы препараттардың әрқайсысында кездесетін дәрілік өзара әрекеттесулер Тризивир® препаратында да сақталады.

Абакавир UDP-глюкуронилтрансфераза (UGT) және алкогольдегидраза ферменттерінің көмегімен метаболизденеді; UGT ферменттерінің индукторларын немесе тежегіштерін бірге немесе алкогольдегидраза арқылы шығарылатын құрамдастарымен үйлестіріп қабылдау, абакавирдің әсерін өзгертуі мүмкін. Зидовудин негізінен UGT ферменттерінің көмегімен метаболизденеді; UGT ферменттерінің индукторларын немесе тежегіштерін бірге қабылдау зидовудиннің әсерін өзгертуі мүмкін. Ламивудин бүйрек арқылы шығарылады. Ламивудиннің несептегі белсенді бүйректік сөлінісі органикалық аниондар тасымалдағыштарының (ОАТ) көмегімен жүреді; ламивудинді органикалық катиондар тасымалдағыштарының тежегіштерімен бірге қабылдау ламивудиннің әсерін арттыруы мүмкін.

Абакавир, ламивудин және зидовудин P<sub>450</sub> цитохромы ферменттерінің (CYP 3A4, CYP 2C9 немесе CYP 2D6 сияқтылардың) көмегімен елеулі дәрежеде метаболизденбейді, сондай-ақ олар ферменттік жүйені тежемейді немесе белсенділендірмейді. Сондықтан, антиретровирустық протеаза тежегіштерімен, нуклеозидті емес немесе P<sub>450</sub> ірі ферменттерімен метаболизденетін басқа медициналық препараттармен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Төменде көрсетілген дәрілік өзара әрекеттесулер барлығын қамтымайды, тек тағайындалған кезде сақтық шарасын қадағалау керек болатын дәрілік заттың сәйкес класы ұсынылады.

Емдік салалары бойынша дәрілік заттар	Өзара әрекеттесу Орташа геометриялық мәнінің өзгеруі (%) (Ықтимал механизм)	Бірге қолдану туралы ұсыныстар
<b>АНТИРЕТРОВИРУСТЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАР</b>		
Диданозин/Абавакир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Дозалануын реттеу қажет емес.
Диданозин/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Диданозин/Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Ставудин/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Біріктіру ұсынылмайды.
Ставудин/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Ставудин/ Зидовудин	in vitro жағдайларда ставудин мен зидовудин арасындағы АИТВ қарсы белсенділік антагонизмі екі препараттың да тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.	
<b>ИНФЕКЦИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР</b>		

Атоваквон/Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Қолжетімді деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз.
Атоваквон/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Атоваквон/ Зидовудин (750 мг күніне екі рет тамақпен / 200 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↑33% Атоваквон AUC ↔	
Кларитромицин/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Тризивир мен кларитромицинді, кем дегенде, 2 сағаттан соң бөлек қабылдау.
Кларитромицин/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Кларитромицин/ Зидовудин (500 мг күніне екі рет / 100 мг әр 4 сағат сайын)	Зидовудин AUC ↓12%	
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Егер пациентте бүйрек функциясының бұзылуы болмаса, Тризивирдің дозалануын реттеу қажет емес. (4.2 бөлімін қараңыз).  Ко-тримоксазолмен бірге қабылдағанда пациенттер клиникалық бақылауда болуы тиіс. <i>Pneumocystis jirovecii</i> тудырған пневмонияны және токсоплазмозды емдеуге триметоприм / сульфаметоксазолдың жоғары дозаларын пайдалану зерттелмеген, сондықтан олардан аулақ болу керек.
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 мг / 800 мг 5 күн бойы күніне бір рет / 300 мг дара дозасы)	Ламивудин: AUC ↑40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔  (органикалық катиондар тасымалдағышын тежеу)	
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/ Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	

<b>ФУНГИЦИДТЕР</b>		
Флуконазол/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Қолжетімді деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.(4.8 бөлімін қараңыз).
Флуконазол/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Флуконазол/ Зидовудин (400 мг күніне бір рет/ 200 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↑74% (UGT тежелуі)	
<b>МИКОБАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР</b>		
Рифампицин/Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.  UGT әсерінен абакавирдің плазмадағы концентрациясы аздап төмендеуі мүмкін.	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.

Рифампицин/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Рифампицин/Зидовудин (600 мг күніне бір рет/200 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↓48% (UGT әсері)	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.

<b>ҚҰРЫСУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР</b>		
Фенобарбитал/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.  UGT әсерінен абакавирдің плазмадағы концентрациясы аздап төмендеуі мүмкін.	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.
Фенобарбитал/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Фенобарбитал/ Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.UGT әсерінен зидовудиннің плазмадағы концентрациясы аздап төмендеуі мүмкін.	
Фенитоин/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. UGT әсерінен абакавирдің плазмадағы концентрациясы аздап төмендеуі мүмкін.	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.  Фенитоин концентрацияларын қадағалау.
Фенитоин/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Фенитоин/ Зидовудин	Фенитоин AUC ↓	
Вальпрой қышқылы/ Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Қолжетімді деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.(4.8 бөлімін қараңыз).
Вальпрой қышқылы/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Вальпрой қышқылы/ Зидовудин (250 мг немесе 500 мг күніне үш рет/100 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC 80% (UGT тежелуі)	

<b>АНТИГИСТАМИНДІК ПРЕПАРАТТАР (H2 РЕЦЕПТОРЛАРДЫҢ АНТАГОНИСТЕРІ)</b>		
Ранитидин/Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Дозалануын реттеу қажет емес.
Ранитидин/Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Клиникалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз. Ранитидин тек ішінара катиондарды тасымалдаудың бүйректік жүйесімен шығарылады.	
Ранитидин/Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Циметидин/Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Дозалануын реттеу қажет емес.
Циметидин/Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Клиникалық мәнді өзара әрекеттесу ықтималдығы аз. Циметидин тек ішінара катиондарды тасымалдаудың бүйректік жүйесімен шығарылады.	
Циметидин/Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	

Емдік салалары бойынша дәрілік заттар	Өзара әрекеттесу Орташа геометриялық мәнінің өзгеруі (%) (Ықтимал механизм)	Бірге қолдану туралы ұсыныстар
<b>ЦИТОУЫТТЫ ПРЕПАРАТТАР</b>		
Кладрибин/Ламивудин	<p>Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.</p> <p>Ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын <i>in vitro</i> тежейді, бұл клиникалық жағдайлардың белгілі бір сәйкестігінде кладрибиннің тиімділігін жоғалтуының әлеуетті қаупіне әкеледі. Кейбір клиникалық зерттеулер де ламивудиннің кладрибинмен өзара әрекеттесу мүмкіндігін растайды.</p>	Сондықтан, ламивудин мен кладрибинді бірге қолдану ұсынылмайды. (4.4 бөлімін қараңыз).
<b>АПИЫНДАР</b>		
Метадон/Абакавир (40-90 мг күніне бір рет 14 күн бойы/ 600 мг дара дозасы, содан соң 600 мг күніне екі рет 14 күн бойы)	<p>Абакавир: AUC ↔ C<sub>max</sub> ↓35%</p> <p>Метадон: CL/F 22%</p>	Қолжетімді деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.(4.8 бөлімін қараңыз).
Метадон/ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Метадон/зидовудин (30-90 мг күніне бір рет/200 мг әр 4 сағат сайын)	<p>Зидовудин AUC 43%</p> <p>Метадон AUC ↔</p>	Пациенттердің көпшілігіне метадон дозасын реттеудің ықтималдығы аз; кейде метадонды кері титрлеу керек болуы мүмкін.

<b>РЕТИНОИДТАР</b>		
Ретиноидтың құрамдастары (мысалы, изотретиноин)/Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.  Алкогольдегидраза арқылы шығарылу жолдарын ескергенде өзара әрекеттесуі мүмкін.	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.
Ретиноидтың құрамдастары (мысалы, изотретиноин)/Ламивудин Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Ретиноидтың құрамдастары (мысалы, изотретиноин)/Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
<b>НЕСЕП ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ШЫҒАРЫЛУЫНА ЫҚПАЛ ЕТЕТІН ДӘРІ</b>		
Пробенецид/Абакавир	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Қолжетімді деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.(4.8 бөлімін қараңыз).
Пробенецид/Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Пробенецид/Зидовудин	Зидовудин AUC 106%	
(500 мг күніне төрт рет /2 мг/кг күніне үш рет)		
	(UGT тежелуі)	
<b>БАСҚАЛАРЫ</b>		
Этанол/абакавир (0,7 г/кг бір реттік доза/600 мг бір реттік доза)	Абакавир: AUC 41% Этанол: AUC ↔  (Алкогольдегидразаның тежелуі)	Дозалануын реттеу қажет емес.
Этанол/Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Этанол/Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	

Қысқартулар: ↑ = ұлғаю; ↓ = азаю; ↔ = елеулі өзгерістер жоқ; AUC = "концентрация-уақыт" қисығы астындағы аудан; C<sub>max</sub> = препараттың ең жоғары концентрациясы; CL/F = болжамды жалпы клиренс.

Тризивир® ацетилсалицил қышқылы, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, изопринозин сияқты препараттармен біріктірілгенде ерекше сақтықпен қолданылуы тиіс, өйткені олар глюкурондануды бәсекелі тежеу немесе бауыр микросомаларында метаболизмді тікелей бәсеңдету есебінен оның метаболизмін бұзуы мүмкін.

Егер зидовудин АИТВ емдеу әдісінің құрамдас бөлігі ретінде пайдаланылса, рибавириннің әсерінен анемияның өршітіні туралы хабарланған, бірақ нақты



механизмі әзірге түсіндірілмеген. Анемия қаупі жоғары болғандықтан (4.4. бөлімді қараңыз) рибавиринді зидовудинмен қатар пайдалану ұсынылмайды. Егер анемияның пайда болу қаупі анықталса, зидовудинді антиретровирустық емнің біріктірілген режиміне ауыстыруға көңіл бөлу қажет. Бұл әсіресе зидовудинді қабылдағанда анемия туындаған тәжірибесі бар пациенттер үшін маңызды.

Тризивирді® пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин В, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин немесе доксорубицин сияқты әлеуетті нефроуыттылығы бар және миелосупрессиялық препараттармен үйлестіру зидовудинге жағымсыз реакциялардың даму қаупін арттырады. Мұндай біріккен ем қажет болатын жағдайларда, бүйрек функциясы мен қан көрсеткіштерін қадағалауға ерекше назар аударылуы тиіс, қажет болса, препараттар дозасын азайту керек.

Ко-тримоксазол, аэрозоль түріндегі пентамидин, пириметамин және ацикловир препараттарымен оппортунистік ауруларды бактерияға қарсы және вирусқа қарсы қатарлас емдеу зидовудинге жағымсыз реакциялар жиілігін арттырмайды.

## **Айрықша нұсқаулар**

### ***Аса жоғары сезімталдық реакциялары***

Абакавир қызбамен және/немесе бөртпемен және полиағзалық зақымданулардың басқа симптомдарымен сипатталатын аса жоғары сезімталдық реакцияларының (АЖСР) даму қаупімен байланысты. Аса жоғары сезімталдықтың кейбір реакциялары өмірге қауіпті болды және қолданылған сақтық шараларына қарамастан өліммен аяқталуға әкелген.

Зерттеулер HLA-B\*5701 аллель тасымалдаушылығының абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялар қаупінің елеулі ұлғаюымен байланыстылығын көрсеткен. Алайда АЖСР бұл аллельдің тасымалдаушысы емес пациенттерде аз жиілікпен дамуы мүмкін.

Сондықтан абакавирмен емді бастағанға дейін **келесі қағидаттарды қатаң ұстану керек:**

- пациенттерде HLA-B\*5701 аллельдің болуына скрининг жүргізілуі және ем басталғанға дейін құжатталуы тиіс
- HLA-B\*5701 аллельдің тасымалдаушылығында пациенттерде, сондай-ақ құрамында абакавир бар препараттарға (Зиаген®, Кивекса®, Триумек®) АЖСР күдік тудырған пациенттерде Тризивир® препаратын қолдануға болмайды
- **Тризивир® препаратын қолдану дереу тоқтатылуы тиіс**, тіпті HLA-B\*5701 аллелі жоқ болғанда да, аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуына күдік болса
- аса жоғары сезімталдық реакциялары дамыған жағдайда Тризивир® препаратын **және** құрамында абакавир бар кез келген басқа препараттарды (**Кивекса®, Зиаген®, Триумек®**) **ешқашан қайталап тағайындауға болмайды**
- абакавирді тоқтатқаннан кейін оны қабылдауды жаңғыртқанда өмірге қауіп төндіретін артериялық гипотонияны қоса, ауыр симптомдармен қатар жүреді, АЖСР бірнеше сағат ішінде қайта жаңғырады және өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін
- Тризивир® препаратымен емделуді өз бетінше жаңғыртудан аулақ болу үшін аса жоғары сезімталдық реакциялары дамуынан кейін пациент қалған таблеткаларды дәрігерге қайтаруы керек.

*Абакавирге АЖСР клиникалық сипаттамасы*

Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялары клиникалық сынақтар кезінде және тіркеуден кейінгі бақылау уақытында жақсы сипатталған. **Бұл реакциялар емнің кез келген сатысында пайда болуы мүмкін болса да**, симптомдары әдетте абакавир қабылдауды бастағанның алғашқы 6 аптасы ішінде (басталғанға дейінгі уақыт медианасы 11 күн) пайда болады.

Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялары туындайтын барлық дерлік пациенттерде дене температурасы жоғарылауы және/немесе бөртпе пайда болуы байқалады. Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакцияларының бөлігі ретінде бақыланған басқа да белгілері және симптомдары, оның ішінде респираторлық және асқазан-ішек симптомдары «Жекелеген жағымсыз реакциялар» бөлімінде егжей-тежейлі сипатталған. Мұндай симптомдар **аса жоғары сезімталдық реакцияларын респираторлық аурулар (пневмония, бронхит, фарингит) немесе гастроэнтерит ретінде қате диагностикалауға әкелуі мүмкін** екенін атап өту маңызды.

Бұл симптомдар абакавир қабылдауды тоқтатқаннан кейін әдетте жойылады. Аса жоғары сезімталдық реакцияларынан кейін абакавирді қабылдауды жаңғырту бірнеше сағат ішінде симптомдардың жылдам қайта оралуына әкеледі. АЖСР жаңғыруы, әдетте, бастапқыға қарағанда ауырырақ білінеді және өмір үшін қауіпті гипотензияға және өлімге әкелуі мүмкін. Тризивир® қабылдауды жаңғырту туралы шешім қабылданған кездерде, бұл медициналық жәрдемге оңай қол жеткізе алатын жағдайда ғана жасалуы тиіс.

#### *Сүт қышқылды ацидоз*

Зидовудинді қабылдаған кезде әдетте гепатомегалиямен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты сүт қышқылды ацидоз туралы хабарланды. Сүт ацидозының дамуын көрсететін клиникалық ерекшеліктеріне жалпы әлсіздік, анорексия және кенеттен түсініксіз салмақ жоғалту, тәбеттің жоғалуы, асқазан-ішектік (жүрек айну, құсу және іштің ауыруы) және тыныс алу симптомдары (ентігу және тыныс алудың жиілеуі) немесе неврологиялық симптомдар (оның ішінде қимыл белсенділігінің төмендеуі) жатады.

Сүт қышқылды ацидоздың өліммен аяқталу деңгейі жоғары және панкреатитпен, бауыр жеткіліксіздігімен немесе бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты болуы мүмкін. Сүт қышқылды ацидоз әдетте бірнеше ай емдеуден кейін туындайды.

Гепатит белгілерімен немесе оларсыз (тіпті трансаминазалар деңгейлерінің жоғарылауы болмағанда да, гепатомегалия мен стеатозды қамтуы мүмкін) сүт қышқылды ацидоздың клиникалық немесе зертханалық белгілері білінген жағдайда Тризивир® препаратын қабылдауды тоқтату керек.

Зидовудинді бауыр ауруларына және бауырдың майлы дистрофиясына (оның ішінде кейбір дәрілік препараттарға және алкогольге) байланысты гепатомегалиясы, гепатиті немесе басқа да белгілі қауіп факторлары бар кез келген пациентке (атап айтқанда толық әйелдерге) сақтықпен тағайындау қажет. Қатарлас С гепатиті бар әрі альфа-интерферонмен және рибавиринмен ем қабылдайтын пациенттер ерекше қауіп тобына жатады.

Жоғары қауіп тобындағы пациенттер мұқият бақылауға алынуы тиіс.

*Нуклеозидтік және нуклеотидтік аналогтардың жатырышілік әсерінен кейінгі митохондриялық дисфункция.*

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондрия функциясына әртүрлі дәрежеде ықпал етуі мүмкін, бұл ставудин, диданозин және зидовудин қолданғанда

айқынырақ білінеді. Жатыршілік және/немесе постнатальді нуклеозидті аналогтардың әсеріне ұшыраған, АИТВ-теріс нәрестелерде митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар болды; бұл жағдайлар көбіне құрамында зидовудин бар ем сызбасына қатысты болды. Негізгі хабарланған жағымсыз реакциялар гематологиялық бұзылыстар (анемия, нейтропения), зат алмасуының бұзылуы (гиперлактатемия, гиперлипаземия) болды. Бұл реакциялар көбіне өтпелі сипатта болады. Кешеуілдеп басталған аздаған неврологиялық бұзылыстар (гипертония, конвульсиялар, қалыпты емес мінез-құлық) туралы хабарланды. Неврологиялық бұзылыстар өтпелі болып табыла ма немесе тұрақты сипатта ма, қазіргі уақытта белгісіз. Бұл құбылыстардың болу мүмкіндігін этиологиясы белгісіз ауыр клиникалық белгілер, атап айтқанда неврологиялық бұзылулар болғанда, нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың жатыршілік әсеріне ұшыраған әр нәрестеден қарастыру керек. Бұл нәтижелер АИТВ вертикальді берілуін болдырмауға арналған жүкті әйелдерде антиретровирустық емді пайдаланудың ағымдағы ұлттық ұсыныстарына әсер етпейді.

#### *Салмақ және метаболизмдік бұзылулар*

Антиретровирустық ем кезінде дене салмағының ұлғаюы және қандағы липидтер мен глюкоза деңгейінің жоғарылағаны байқалуы мүмкін. Бұндай өзгерістер ауруды бақылаудың төмендеуіне немесе өмір салтына байланысты болуы мүмкін.

Жүргізілетін емнің липидтер деңгейіне ықпал етуіне дәлелдер бар, ал дене салмағына ықпал етуіне қатысты елеулі дәлелдер жоқ.

Қандағы липидтер мен глюкоза деңгейін мұқият қадағалау керек. Қажет болса тиісінше ем жүргізіледі.

#### *Липодистрофия*

Зидовудинмен емдеудің тері асты майын жоғалтумен байланысы бар, бұл митохондриялық уыттылыққа байланысты. Липидистрофияның жиілігі мен ауырлығы жинақталушылық әсерге байланысты. Беттен, қол-аяқтан және бөкседен едәуір көрініп тұратындай май жоғалтушылық зидовудинсіз емдеу курсына көшкен кезде қайтымсыз болуы мүмкін. Пациенттер зидовудинмен немесе құрамында зидовудин бар препараттармен (Комбивир® және Тризивир®) ем кезінде өз бойында липодистрофия белгілерінің бар-жоғын ұдайы бағалап тұруы керек. Липодистрофияның дамуына күдік туса, баламалы емдеу курсына көшу керек.

#### *Қан түзу ағзалары тарапынан болатын жағымсыз реакциялар*

Зидовудинді, әсіресе, жоғары дозаларда (1200-1500 мг/тәулік) қабылдау емдеу басталғанша сүйек кемігі функциясының төмендеу белгілері бар пациенттерде, әсіресе, АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісінде анемия, нейтропения және лейкопенияның дамуын туғызуы мүмкін. Тризивир® препаратын қабылдау аясында пациенттердегі қан көрсеткіштерін мұқият қадағалау қажет.

Қан тарапынан болатын жағымсыз реакциялар әдетте емнің 4-6 аптасы өткен соң дамиды. АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерге емнің алғашқы 3 айы ішінде әр 2 апта сайын, сонан соң ай сайын қан талдауларын жасау ұсынылады. Ерте сатысында қан талдауларын сирек, әр 1-3 ай сайын бақылауға болады.

АИТВ-инфекциясының ерте сатысындағы пациенттерде гематологиялық жағымсыз әсерлер сирек білінеді. Пациенттің жалпы жай-күйіне қарай, қан талдауларын сирек, әр 1-3 ай сайын бақылауға болады. Айқын анемиясы немесе Тризивирмен® емдеу кезінде миелосупрессиясы және сүйек кемігінің зақымдануы бар (гемоглобин мөлшері <9 г/дл (5.59 ммоль/л) немесе нейтрофильдер саны  $1.0 \times 10^9/л$ ) пациенттерде зидовудин

дозасын түзету талап етіледі, сондықтан абакавир, ламивудин мен зидовудинді жеке препараттар түрінде қабылдау қажет.

### *Панкреатит*

Абакавир, зидовудин мен ламивудин қабылдау кезінде панкреатит сирек дамиды, әрі оның дамуының осы препараттарды қабылдаумен немесе АИТВ инфекциясымен байланысты екені анық емес. Егер панкреатиттің клиникалық және зертханалық симптомдары пайда болса, Тризивир® препаратын дереу тоқтату керек.

### *Қатарлас вирустық В гепатиті бар пациенттер*

Егер ламивудин АИТВ және В гепатиті вирусын емдеуге қатарлас пайдаланылса, В гепатиті инфекциясын емдеуде ламивудин пайдалануға қатысты қосымша ақпаратты Зеффикс® дәрілік препаратын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан табуға болады.

Бауырдың күрделі негізгі аурулары бар пациенттерде Тризивир® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Тризивир® бауыр функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар пациенттерге ұсынылмайды («Қолдануға болмайтын жағдайлар» және «Фармакокинетика» бөлімдерін қараңыз). Созылмалы В немесе С гепатиті бар, біріктірілген антиретровирустық ем қабылдайтын пациенттер бауыр тарапынан күрделі және өліммен аяқталуы ықтимал жағымсыз реакциялардың жоғары қаупіне ұшырайды. В немесе С гепатиті бар пациенттер үшін қатар жүретін антивирустық ем жағдайында осы дәрілік препараттар туралы тиісті ақпаратты да оқып білу қажет.

Қатарлас вирустық В гепатиті (HBV) бар кейбір пациенттерде ламивудин қабылдауды тоқтатқаннан кейін гепатит қайталануының клиникалық немесе зертханалық белгілері білінуі мүмкін, өз кезегінде, бұл декомпенсацияланған бауыр аурулары бар пациенттерде біршама ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін. Қатарлас вирустық В гепатиті бар пациенттерге Тризивир® препаратын тағайындағанда функционалдық бауыр сынамалары көрсеткіштерін бақылап, HBV репликациясы маркерлерінің деңгейін ұдайы анықтап отыру керек. Созылмалы гепатитті қоса, бұған дейін де бауыр функциясының бұзылыстары бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем қолдану кезінде бауыр функциясының бұзылу жиілігі жоғары болады, сондықтан стандартты тәжірибеге сай бақылауға алынуы тиіс. Мұндай науқастарда бауыр ауруының ағымы нашарлаған жағдайда емдеуді тоқтата тұру немесе тоқтату мәселесін қарастыру қажет.

### *Қатарлас вирустық С гепатиті бар пациенттер*

Тризивир® препаратын рибавиринмен бір мезгілде тағайындағанда, әсіресе, анамнезінде зидовудинмен емделу аясында анемиясы болған пациенттерде анемияның дамуы мүмкін, осыған орай, мұндай пациенттерге аталған біріктірілім ұсынылмайды.

### *Балалар мен жасөспірімдер*

Клиникалық деректер жеткіліксіз болуына байланысты, Тризивир® препаратын балаларға немесе жасөспірімдерге пайдалану ұсынылмайды. Пациенттердің бұл тобында аса жоғары сезімталдық симптомдарын идентификациялау өте қиын.

### *Иммунитеттің қайта белсенділенуінің қабыну синдромы (ИҚБҚС)*

Иммундық тапшылығы күрделі, АИТВ жұқтырған пациенттерде антиретровирустық емнің (АРЕ) басында асимптомды немесе қалдық шартты-патогенді инфекцияларға қабыну реакциясы қатарлас аурулардың клиникалық симптомдарының өршуін туғызуы мүмкін. Әдетте, АРЕ басталғаннан кейінгі алғашқы бірнеше апта немесе ай бойы цитомегаловирустық ринит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекциялар мен пневмоцистік пневмония байқалған. Кез келген қабыну симптомдары

дер кезінде анықталып, ал қажет болғанда, қабынуға қарсы тиісті ем жүргізілуі тиіс. Тризивир® препаратын қабылдау кезінде де аутоиммундық бұзылулар (полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық уытты зоб) кездескен, дегенмен, ауру ұстамаларының уақыты мейлінше ауытқымалы және Тризивир® препаратымен емдеу басталғаннан кейін көп айдан соң болуы мүмкін.

#### *Миокард инфарктісі*

Эксперименттік зерттеулер миокард инфарктісі мен абакавирді пайдалану арасында байланыс барын көрсетті. Негізінен антиретровирустық ем қабылдап жүрген пациенттер зерттелді. Клиникалық зерттеулердің мәліметтері миокард инфарктісі жағдайларының шектеулілігін көрсетті және қауіптің аздап жоғарылайтынын жоққа шығармайды. Эксперименттік топтар мен рандомизацияланған зерттеулерден алынған қолда бар жалпы мәліметтер бірізділіктің аздығын көрсетті, сондықтан, абакавирмен емдеу мен миокард инфарктісі дамуының қауіпі арасындағы себеп-салдарлық байланысты растай да, жоққа шығара да алмайды. Қазіргі кезге дейін қауіптің жоғарылауы мүмкіндігін түсіндіру үшін белгіленген бірыңғай биологиялық механизмі жоқ. Тризивир® препаратын тағайындаған кезде, барлық өзгермелі қауіп факторларын (мысалы, шылым шегу, гипертония және гиперлипидемия) азайтуға тырысу үшін шара қолдану қажет.

#### *Остеонекроз*

Шығу тегі көп факторлы (кортикостероидтарды пайдалануды, алкоголь тұтынуды, иммунитеттің ауыр бәсеңдеуін, дене салмағы индексінің жоғарылығын қоса) болып саналса да, әсіресе, АИТВ ауруының кеш сатылары бар және/немесе біріктірілген антиретровирустық емді ұзақ уақыт қабылдап жүрген пациенттерде остеонекроз жағдайлары туралы хабарланды. Егер пациенттер буындардың сырқырауы мен ауыруын, буындар қозғалысының шектелуін және қозғалған кездегі қиындықтарды бастан өткізіп жүрсе, дәрігерге қаралуы керек.

#### *Шартты-патогенді инфекциялар*

Тризивир® препаратын немесе басқа да антиретровирустық препараттарды қолданатын пациенттерде шартты-патогенді микроорганизмдер тудыратын инфекциялар және АИТВ инфекциясының басқа асқынулары дамуы мүмкін, сондықтан пациенттер АИТВ инфекциясын емдеу тәжірибесі бар дәрігерлердің тұрақты бақылауында болуы тиіс.

#### *Инфекцияның берілуі*

Пациенттер Тризивир® препаратын қоса алғанда қазіргі заманғы антиретровирустық емнің жыныстық қатынастар немесе инфекция жұқтырған қан құю кезінде басқа адамдарға АИТВ берілуін бөгемейтінінен хабардар болуы тиіс. Тиісті қауіпсіздік шараларын сақтау қажет екенін есте ұстау керек.

#### *Жүрек-қан тамыр аурулары*

Тризивир® қамтылатын антиретровирустық ем тағайындалғанда жүректің ишемиялық ауруының дамуын болдырмау үшін гипертония, гиперлипидемия, қант диабеті, шылым шегу сияқты барлық қауіп факторларын төмендетуге бағытталған алдын ала сақтану шаралары қабылдануы тиіс.

#### *Қатар жүретін препараттар қолдану*

Пациент емдеуші дәрігеріне мәлімдеусіз қосымша препараттар қабылдаудан аулақ болуы тиіс.

#### *Препарат дозасын түзету*

Тризивир® препаратының дозасын түзету қажет болғанда, абакавир, ламивудин және зидовудинді жекелеген препараттар түрінде тағайындау қажет. Аталған жағдайларда әр жеке препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығу қажет.

### *Фертильділік*

Абакавир, ламивудин және зидовудиннің фертильділікке ықпалы туралы деректер жоқ. Зидовудин сперматозоидтар мөлшеріне, морфологиясы мен қозғалғыштығына әсер етпейді.

### *Жүктілік*

Тризивир® препаратын жүкті әйелдерде пайдалану қауіпсіздігі анықталмаған. Препаратты жүктілік кезінде тағайындау мәселесі, ана үшін пайдасы шаранаға төнетін ықтимал қауіптен асып түсетін жағдайда ғана қарастырылуы тиіс.

Жүкті әйелдердегі АИТВ инфекциясын емдеу үшін және соған сәйкес жаңа туған нәрестеге тікелей АИТВ берілу қаупін төмендету үшін антиретровирустық препараттар пайдалануға шешім қабылдағанда, *in vivo* зерттеулер барысында алынған деректерді, сондай-ақ жүкті әйелдерді емдеудің клиникалық тәжірибесін ескеру қажет.

Аталған жағдайда жаңа туған нәрестелерді кейіннен емдей отырып жүкті әйелдерге зидовудинді пайдалану анадан сәбиге АИТВ инфекциясының берілуі төмендегенін көрсеткен. Тризивир® препаратын жүктілік кезінде пайдалану жөніндегі деректер жоқ. Абакавир, ламивудин және зидовудиннің жекелеген белсенді заттарын біріктіріп қабылдаған жүкті әйелдердегі орташа деректер мөлшері мальформациялық уыттылықты көрсетпейді (бірінші триместрден бастап 300-ден астам нәтиже). Ламивудин мен зидовудин қабылдайтын жүкті әйелдерге қатысты деректердің басым көпшілігі мальформациялық уыттылықты көрсеткен жоқ (әр препарат бойынша бірінші триместрден бастап қолданудың 3000-нан аса нәтижесі, олардың ішінде 2000-нан артық нәтижесі ламивудин қабылдауды да, зидовудин қабылдауды да қамтиды). Деректердің орташа көлемі (бірінші триместрден бастап 600-ден астам нәтиже) абакавирге қатысты мальформациялық уыттылықты көрсетпейді. Аталған деректердің орташа көлемі негізінде адамдар үшін мальформациялық қауіптің ықтималдығы аз.

Тризивир® препаратының белсенді ингредиенттері ДНҚ жасушалық репликациясын тежеуі мүмкін, бір зерттеуде *in vivo* зидовудин трансплацентарлық канцероген рөлін атқарды, ал абакавир канцерогенді деректер көрсетті. Бұл ақпараттың клиникалық мәні белгісіз.

Тризивир® сияқты медициналық препарат құрамындағы ламивудинмен ем алған және кейіннен жүкті болған, қатарлас гепатитке шалдыққан пациент әйелдер үшін ламивудиннен бас тарту жағдайында гепатитті емдеу мүмкіндігін қарастыру қажет.

*Митохондриялық дисфункция:* нуклеозидтер және нуклеотидтер тобындағы аналогтар митохондрияның зақымдануының әртүрлі дәрежесін көрсету үшін *in vitro* және *in vivo* көріністелді. Құрсақішілік даму және/немесе босанудан кейінгі кезеңде нуклеозидті аналогтардың әсеріне ұшыраған, АИТВ теріс диагнозы бар сәбилердегі митохондриялық дисфункция туралы хабарланған.

### *Лактация кезеңі*

Абакавир адамда ананың емшек сүтіне де бөлініп шығады.

АИТВ емін алған 200-ден аса аналар/балалар жұбын зерттеу деректерінің негізінде, АИТВ емін алған аналары емшекпен қоректендіретін сәбилердің қан сарысуында ламивудин концентрациясы өте төмен (ана қаны сарысуындағы концентрациясынан <4%) және емшек еміп жүрген сәбилер 24 апталық жасқа толғанда анықталмайтын деңгейлерге дейін біртіндеп төмендейді. Үш айға толмаған сәбилерді емдеудегі абакавир мен ламивудиннің қауіпсіздігі туралы қолжетімді деректер жоқ.

200 мг зидовудиннің бір реттік дозасын АИТВ-инфекцияланған әйелдерге енгізгеннен кейін, зидовудиннің орташа концентрациясы ана сүтінде және сарысуда бірдей болды. АИТВ-инфекция жұқтырған аналарға, АИТВ-инфекцияның берілуіне жол бермеу

үшін, ешбір жағдайда жаңа туған сәбилерді емшекпен қоректендіру ұсынылмайды.  
*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Автокөлікті/механизмдерді басқару кезінде зейін қою қабілетіне зидовудин, ламивудин мен абакавирдің әсер етуіне арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Препараттың зейін қоюды, моторлық немесе когнитивтік дағдыларды талап ететін міндеттерді атқару қабілетіне теріс ықпал ету ықтималдығы аз. Дегенмен, пациенттің зейін қою қабілетін бағалағанда оның жалпы жай-күйін, сондай-ақ Тризивир® препаратын қабылдау аясында пайда болуы мүмкін жағымсыз әсерлер сипатын ескерген жөн.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* зидовудинмен немесе ламивудинмен жедел артық дозалану «Жағымсыз әсерлері» бөлімінде тізбеленгендерден ерекшеленетін қандай да бір спецификалық симптомдармен қатар жүрмеген және пациенттердің сауығуымен аяқталған. Абакавирдің 1200 мг дейін бір реттік дозада және 1800 мг дейін тәуліктік дозада жағымсыз әсерлерсіз тағайындалғаны белгілі.

*Емі:* пациенттер дәрігердің қадағалауында болуы тиіс, қажет болса, демеуші ем тағайындалады. Ламивудин организмнен гемодиализ арқылы шығарылатындықтан, артық дозалану кезінде ұзаққа созылатын гемодиализ қолдануға болады. Сонымен қатар, зидовудин элиминациясы үшін гемодиализдің және перитонеальді диализдің тиімділігі жеткіліксіз, бірақ оның метаболиті глюкуронидтің шығарылуы күшейеді. Абакавирмен артық дозалану кезіндегі гемодиализдің және перитонеальді диализдің тиімділігі белгісіз.

Толығырақ ақпарат алу үшін ламивудин, абакавир және зидовудин үшін жеке тағайындалған нұсқауларға жүгіну қажет.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. 12 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады немесе 12 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден, алюминий фольга мен картоннан жасалған, балалардың ашуынан қорғалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

5 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

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

## **Қаптаушы**

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

## **Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

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

*Тризивир “ViiV Healthcare” компаниялар тобының тіркелген тауарлық белгісі болып табылады*

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігінің тіркеуден кейінгі қадағалануына жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)***

“ГСК Қазақстан” ЖШС

050059, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: ru.safety@gsk.com

*Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты [www.dari.kz](http://www.dari.kz) сайтынан да қараңыз*