

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КИВЕКСА / KIVEXA

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Кивекса / Kivexa.

Международное непатентованное наименование: абакавир + ламивудин / abacavir + lamivudine.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Состав на 1 таблетку:

Компонент	Количество мг/таблетка
Ядро таблетки	
<i>Действующие вещества</i>	
Абакавира сульфат (эквивалентно абакавиру)	702 (600)
Ламивудин	300
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	309
Карбоксиметилкрахмал натрия тип А	55
Магния стеарат	9
Оболочка	
Опадрай оранжевый YS-1-13065-A	41 ¹

¹ – В 41 мг пленочной оболочки содержится:

26,4 мг гипромеллозы (Е 464);

9,2 мг титана диоксида (Е 171, С177891);

3,3 мг макрогола 400;

0,4 мг полисорбата 80 (Е 433);

1,7 мг красителя солнечный закат желтый алюминиевый лак (Sunset Yellow aluminum lake, Е 110, С1 15985).

ОПИСАНИЕ

Таблетка удлиненной формы, двояковыпуклая, покрытая оболочкой оранжевого цвета, на одной стороне таблетки – гравировка GS FC2, другая сторона имеет гладкую поверхность.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Абакавир и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Абакавир и ламивудин последовательно метаболизируются под действием внутриклеточных киназ до соответствующих трифосфатов (ТФ), которые выступают в качестве активных метаболитов. Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активный трифосфат абакавира) выступают в качестве субстрата и являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ. Их основное противовирусное действие заключается в способности встраиваться в форме монофосфата в цепь вирусной ДНК, приводя к ее обрыву. Трифосфаты абакавира и ламивудина проявляют значительно меньшее сродство к ДНК-полимеразам клетки-хозяина.

В исследовании с участием 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших абакавир в дозе 300 мг два раза в сутки и один раз в дозе 300 мг за 24 часа до взятия образца для проведения анализа, среднее геометрическое конечного внутриклеточного периода полувыведения карбовира-ТФ в равновесном состоянии составило 20,6 ч. При этом среднее геометрическое периода полувыведения абакавира из плазмы крови в данном исследовании составило 2,6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели абакавира при применении в дозе 600 мг один раз в сутки сравнивали с таковыми при применении абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки в перекрестном клиническом исследовании с участием 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки по сравнению с применением абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии за 24 ч ($AUC_{24,ss}$) выше на 32 %, максимальная суточная концентрация в равновесном состоянии ($C_{max\ 24,ss}$) выше на 99 % и остаточная концентрация выше на 18 %). У пациентов, принимавших ламивудин в дозе 300 мг один раз в сутки, конечный внутриклеточный период полувыведения ламивудина-ТФ увеличился до 16–19 ч по сравнению с периодом полувыведения ламивудина из плазмы крови 5–7 ч. Перекрестное исследование равновесных показателей фармакокинетики ламивудина, принимаемого в дозе 300 мг один раз в сутки в течение 7 дней, по сравнению с применением ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 7 дней, проведенное с участием 60 здоровых добровольцев, показало, что значения $AUC_{24,ss}$ и $C_{max\ 24,ss}$ для внутриклеточной концентрации ламивудина-ТФ в мононуклеарах периферической крови были одинаковы, однако остаточная концентрация при применении ламивудина в дозе 300 мг один раз в сутки была ниже, чем при применении ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки. Межсубъектная вариабельность концентрации ламивудина-ТФ внутри клетки была выше, чем вариабельность остаточной концентрации ламивудина в плазме крови. Эти данные подтверждают возможность применения 300 мг ламивудина и 600 мг абакавира один раз в

сутки для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Эффективность и безопасность данной комбинации при приеме один раз в сутки была также подтверждена и в ходе базового клинического исследования CNA30021.

Фармакодинамические эффекты

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при сочетании последнего с НИОТ диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы (ИП) ампренавиром. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной ОТ. Данный вариант мутации наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась антиретровирусная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации *in vitro*. В исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину штаммы вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих штаммов одновременно разовьется резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено.

Абакавир-резистентные штаммы ВИЧ-1 были выделены в условиях *in vitro*. Эти штаммы характеризуются определенными генотипическими изменениями в кодонах ОТ (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется относительно медленно; для клинически значимого увеличения IC₅₀ (ингибирующая концентрация в отношении 50 % штаммов) в 8 раз относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации вирусного генома. Резистентные к абакавиру штаммы также могут характеризоваться пониженной чувствительностью к ламивудину, залцитабину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или диданозину, однако сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину.

Развитие перекрестной резистентности между абакавиром или ламивудином и антиретровирусными препаратами других классов (например, ИП и ННИОТ) маловероятно. Штаммы ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у больных с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующее лечение другими НИОТ было неэффективно.

Маловероятно, что клинические штаммы вируса, имеющие три или более мутации, связанные с резистентностью к НИОТ, будут чувствительны к абакавиру. Перекрестная резистентность, обусловленная M184V мутацией ОТ, ограничена антиретровирусными препаратами класса нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1, несущих только M184V мутацию.

Фармакокинетика

Показано, что препарат Кивекса в форме таблеток биоэквивалентен абакавиру и ламивудину, применяемым в качестве монопрепаратов. Это подтверждено данными трехстороннего перекрестного исследования биоэквивалентности, в ходе которого здоровые добровольцы ($n=30$) однократно принимали: препарат Кивекса (натошак), или 2 таблетки по 300 мг абакавира и 2 таблетки по 150 мг ламивудина (натошак), или препарат Кивекса с пищей, содержащей большое количество жиров.

При приеме натошак не выявлено значимых различий в степени всасывания (определялась по площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max})) каждого из компонентов. Также не выявлены клинически значимые изменения фармакокинетических параметров при приеме препарата Кивекса натошак или после еды. Представленные данные свидетельствуют о том, что препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Фармакокинетические свойства ламивудина и абакавира описаны ниже.

Всасывание

Абакавир и ламивудин быстро и хорошо всасываются после приема внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира и ламивудина у взрослых при приеме внутрь составляет 83 % и 80–85 % соответственно. Среднее время до достижения максимальной концентрации в сыворотке (t_{max}) составляет около 1,5 ч и 1,0 ч для абакавира и ламивудина соответственно. После однократного приема внутрь 600 мг абакавира средняя C_{max} составляет 4,26 мкг/мл, а средняя AUC_{∞} — 11,95 мкг·ч/мл. После многократного приема внутрь 300 мг ламивудина один раз в сутки в течение семи дней средняя равновесная C_{max} составляет 2,04 мкг/мл, а средняя AUC_{24} — 8,87 мкг·ч/мл.

Распределение

Исследования показали, что при внутривенном введении средний кажущийся объем распределения абакавира и ламивудина составляет 0,8 и 1,3 л/кг соответственно. В исследованиях *in vitro* установлено, что при введении в терапевтических концентрациях абакавир слабо или умеренно ($\approx 49\%$) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин характеризуется линейным изменением фармакокинетических показателей при применении в терапевтических дозах и слабо связывается с белками плазмы крови (менее 36 %). Это указывает на низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами путем вытеснения их из связи с белками плазмы.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что абакавир и ламивудин проникают в центральную нервную систему (ЦНС) и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). Установлено, что отношение AUC для СМЖ к AUC для плазмы крови составляет от 30 до 44 %. Максимальная концентрация абакавира при приеме препарата в дозе 600 мг два раза в сутки в 9 раз превышает IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л. Среднее отношение концентрации ламивудина в СМЖ к его концентрации в сыворотке через 2–4 ч после приема препарата внутрь составляет примерно 12 %. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, а также клиническое значение этого явления не установлены.

Метаболизм

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, и менее 2 % принятой дозы препарата выделяется почками в неизменном виде. У человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, составляющего около 66 % от введенной дозы препарата. Указанные метаболиты экскретируются почками.

Ламивудин практически не подвергается метаболизму и преимущественно выводится в неизменном виде почками. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низкая, так как в печени метаболизируется небольшая часть (менее 10 %) принятой дозы препарата.

Выведение

Средний период полувыведения абакавира составляет приблизительно 1,5 ч. После многократного приема абакавира внутрь (300 мг два раза в сутки) не наблюдается его значительного накопления. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующим выведением метаболитов преимущественно почками. В моче обнаруживается приблизительно 83 % принятой дозы абакавира в виде метаболитов и в неизменном виде. Остальная часть выводится через кишечник.

Период полувыведения ламивудина составляет от 5 до 7 ч. Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую его часть составляет почечный клиренс (более 70 %), осуществляемый через систему транспорта органических катионов.

Особые группы пациентов

Дети

Абакавир быстро и хорошо всасывается при применении у детей в форме таблеток и раствора для приема внутрь. Продемонстрировано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова для обеих лекарственных форм при одинаковой дозировке. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, достигается такая же экспозиция абакавира в плазме крови, как и у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови выше, чем у детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг. Фармакокинетические исследования с участием детей показали, что применение препарата один раз в сутки эквивалентно по показателю AUC_{24} применению такой же общей суточной дозы препарата, разделенной на два приема, как для раствора для приема внутрь, так и для таблеток.

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58–66 %) была ниже и более вариабельна у детей в возрасте до 12 лет. У детей при применении ламивудина в форме таблеток достигаются более высокие значения AUC_{∞} и C_{\max} ламивудина в плазме крови, чем при применении в форме раствора для приема внутрь. У детей, получающих

ламивудин в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови находится в диапазоне значений, наблюдаемых у взрослых. У детей, получающих ламивудин в форме таблеток для приема внутрь в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования, достигается более высокая экспозиция ламивудина в плазме крови, чем у детей, получающих раствор для приема внутрь, в связи с применением более высоких доз в мг/кг и более высокой биодоступностью при приеме таблеток. В исследованиях фармакокинетики с участием детей продемонстрировано, что при приеме препарата один раз в сутки AUC_{24} эквивалентна таковой при приеме препарата два раза в сутки при одинаковой общей суточной дозе как для раствора для приема внутрь, так и для таблеток.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются данные по фармакокинетики абакавира и ламивудина, полученные при их применении в виде отдельных препаратов. Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью). В ходе исследования установлено, что AUC абакавира в среднем увеличилась в 1,89 раза, а период полувыведения — в 1,58 раза. При заболеваниях печени AUC метаболитов препарата не изменялась, однако скорость их образования и выведения снизилась.

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени, вероятно, потребуется уменьшение дозы абакавира. Поэтому для лечения таких пациентов следует применять монопрепарат абакавира (Зиаген®). Применение препарата Кивекса у таких пациентов противопоказано.

Исследования фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней или тяжелой степени не проводились. Предполагается, что у таких пациентов концентрация абакавира в плазме крови будет вариабельной и существенно повышенной. В связи с этим применение препарата Кивекса противопоказано у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени, свидетельствуют о том, что значительные изменения фармакокинетических показателей препарата при нарушении функции печени не происходят.

Пациенты с нарушением функции почек

Имеются данные по фармакокинетики абакавира и ламивудина, полученные при их применении в виде отдельных препаратов. Абакавир метаболизируется главным образом в печени, примерно 2% абакавира выводится в неизменном виде почками. Фармакокинетические показатели абакавира у пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек и у пациентов с нормальной функцией почек практически не различаются. Исследования показали, что у пациентов с нарушенной функцией почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) возрастает за счет снижения клиренса. В связи с необходимостью снижения дозы ламивудина у пациентов с клиренсом креатинина

менее 50 мл/мин, таким пациентам следует назначать монопрепарат ламивудина (Эпивир®). Применение препарата Кивекса у таких пациентов противопоказано.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и детей с массой тела не менее 25 кг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к абакавиру, ламивудину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью (в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования));
- печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования));
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования));
- масса тела менее 25 кг (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Кивекса, особенно у пациентов с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска развития заболевания печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

При назначении терапии антиретровирусными средствами, включая абакавир, необходимо учитывать существующий риск развития ишемической болезни сердца.

Применение препарата Кивекса не рекомендуется и/или его следует избегать в комбинации со следующими препаратами:

- любые другие лекарственные препараты, содержащие ламивудин;
- комбинация триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) в высоких дозах для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и токсоплазмоза;
- эмтрицитабин или эмтрицитабин-содержащие комбинации с фиксированной дозой, а также другие аналоги цитидина;
- кладрибин.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Исследования на животных показали, что ни абакавир, ни ламивудин не влияют на фертильность.

Беременность

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному, следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт у беременных женщин.

Исследования по применению абакавира у животных продемонстрировали токсическое воздействие на развивающийся эмбрион и плод у крыс, однако у кроликов данного эффекта не наблюдалось. Исследования по применению ламивудина у животных показали увеличение ранней эмбриональной смертности у кроликов, однако у крыс данного эффекта не наблюдалось. Действующие вещества препарата Кивекса могут ингибировать репликацию клеточной ДНК, а также, как было показано в ходе исследований на животных, абакавир способен проявлять канцерогенные свойства. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Было установлено, что у человека возможна передача абакавира и ламивудина через плаценту.

В исследованиях по применению абакавира у беременных женщин более 800 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра продемонстрировали отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра также демонстрируют отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. Данные о применении препарата Кивекса во время беременности отсутствуют, однако на основе вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что при применении препарата Кивекса у человека риск врожденных патологий невысок.

Для ВИЧ-инфицированных женщин с ко-инфекцией гепатита, которые проходят лечение ламивудин-содержащим лекарственным препаратом, таким как Кивекса, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения терапии ламивудином.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде.

Период грудного вскармливания

Абакавир и его метаболиты проникают в молоко у кормящих крыс. Абакавир также проникает в грудное молоко у людей.

По результатам исследования более чем 200 пар «мать/ребенок», проходящих лечение ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании у матерей, проходящих лечение ВИЧ, очень низка (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно уменьшается до неопределяемого уровня при достижении грудными младенцами 24-недельного возраста. Данные о безопасности применения абакавира и ламивудина у детей в возрасте менее трех месяцев отсутствуют.

ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Препарат Кивекса не следует назначать пациентам с массой тела менее 25 кг в связи с невозможностью коррекции дозы.

Пациентам с массой тела менее 25 кг следует назначать отдельные препараты абакавира (Зиаген®) и ламивудина (Эпивир®).

Препарат Кивекса можно принимать независимо от приема пищи.

Препарат Кивекса представляет собой комбинацию фиксированных доз действующих веществ в одной таблетке, и его не следует применять в случаях, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин. В случае прекращения приема препарата Кивекса или при необходимости коррекции дозы следует назначать монопрепараты абакавира (Зиаген®) или ламивудина (Эпивир®). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг

Рекомендованная доза препарата Кивекса взрослым и детям с массой тела 25 кг и более — 1 таблетка один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Дети с массой тела менее 25 кг

Не рекомендуется применять препарат Кивекса для лечения детей с массой тела менее 25 кг в связи с отсутствием возможности коррекции дозы. Лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению препаратов ламивудина (Эпивир®) и абакавира (Зиаген®).

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира и ламивудина у пациентов старше 65 лет не изучена. При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также

применение других лекарственных препаратов. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата в данной возрастной группе по причине связанных с возрастом изменений, таких как снижение функции почек и изменение параметров крови.

Пациенты с нарушением функции почек

В то время как у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы абакавира не требуется, доза ламивудина должна быть уменьшена вследствие снижения клиренса креатинина. В связи с этим применение препарата Кивекса противопоказано при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) может потребоваться уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата Кивекса, у таких пациентов применение препарата Кивекса противопоказано, и при необходимости следует применять отдельные препараты абакавира и ламивудина.

Препарат Кивекса противопоказан пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поскольку препарат Кивекса является комбинированным препаратом, то возможно проявление нежелательных реакций, характерных для абакавира и ламивудина. Для многих перечисленных ниже нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с применением данного препарата, одновременным использованием других лекарственных препаратов для лечения ВИЧ, или они являются проявлением основного заболевания.

Характерные для приема абакавира или ламивудина нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Многие из представленных нежелательных реакций (тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, апатия, сыпь) часто возникают у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому пациентов с любым из этих симптомов следует тщательно обследовать для подтверждения развития реакции гиперчувствительности (РГЧ). Если прием препарата Кивекса был прекращен в связи с возникновением одного из этих симптомов, и затем было принято решение о возобновлении приема абакавира, его следует начинать только под непосредственным наблюдением врача.

Были зарегистрированы очень редкие случаи мультиформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, для которых

гиперчувствительность к абакавиру не может быть исключена. В таких случаях следует прервать применение лекарственных препаратов, содержащих абакавир, без возможности возобновления.

Помимо нежелательных реакций, описанных в клинических исследованиях, в таблице ниже представлены нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении абакавира и ламивудина. Данные реакции были выбраны для включения в таблицу ввиду возможной причинной связи с абакавиром и/или ламивудином.

Данные клинических исследований и пострегистрационные данные

Система организма	Абакавир	Ламивудин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		<i>Нечасто:</i> нейтропения, анемия (иногда серьезные), тромбоцитопения <i>Очень редко:</i> истинная эритроцитарная аплазия*
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Часто:</i> гиперчувствительность к препарату	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Часто:</i> анорексия, гиперлактатемия* <i>Редко:</i> лактоацидоз*	<i>Часто:</i> гиперлактатемия* <i>Редко:</i> лактоацидоз*
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто:</i> головная боль	<i>Часто:</i> головная боль, бессонница <i>Очень редко:</i> парестезии*, описана периферическая нейропатия (причинно-следственная связь с лечением не установлена)*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		<i>Часто:</i> кашель, назальные симптомы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Часто:</i> тошнота, рвота, диарея <i>Редко:</i> панкреатит, однако причинно-следственная связь с приемом абакавира не установлена*	<i>Часто:</i> тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея <i>Редко:</i> повышение активности сывороточной амилазы*, панкреатит (причинно-следственная связь с приемом ламивудина не установлена)*

Система организма	Абакавир	Ламивудин
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		<i>Нечасто:</i> временное повышение биохимических показателей функции печени (АСТ, АЛТ) <i>Редко:</i> гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто:</i> сыпь (без системных симптомов)* <i>Очень редко:</i> мультиформная экссудативная эритема*, синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*	<i>Часто:</i> сыпь, алопеция* <i>Редко:</i> ангионевротический отек
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Часто:</i> повышение температуры тела, сонливость, чувство усталости	<i>Часто:</i> чувство усталости, недомогание, повышение температуры тела
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*		<i>Часто:</i> артралгия*, поражения мышц* <i>Редко:</i> рабдомиолиз*

* нежелательные реакции, описанные в пострегистрационных наблюдениях.

Дети

База данных по безопасности для поддержки применения препарата Кивекса один раз в сутки у пациентов детского возраста была составлена на основании результатов исследования ARROW (COL105677), в котором 669 детей, инфицированных ВИЧ-1, получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. В данной группе 104 ребенка, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела не менее 25 кг, получали абакавир и ламивудин в составе препарата Кивекса один раз в сутки. У пациентов детского возраста, принимавших препарат Кивекса один или два раза в сутки, не выявлено дополнительных проблем, связанных с безопасностью, по сравнению со взрослыми.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

РГЧ к абакавиру была определена как общая нежелательная реакция при лечении препаратами, содержащими абакавир. Признаки и симптомы этой РГЧ приведены ниже. Данные признаки и симптомы выявлены во время клинических исследований или при пострегистрационном наблюдении. Симптомы и признаки, зарегистрированные **не менее чем у 10 % пациентов с РГЧ**, выделены полужирным шрифтом.

Практически у всех пациентов с РГЧ развиваются повышение температуры тела и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции могут протекать и без сыпи или повышения температуры тела. Другие основные симптомы включают в себя симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы или конституциональные симптомы, такие как сонливость и недомогание.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки рта.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность.

Нарушения со стороны нервной системы/психики:

головная боль, парестезия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

лимфопения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

повышение биохимических показателей функции печени, гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

миалгия, редко — миозит, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

повышение температуры тела, сонливость, недомогание, отек, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия.

Возобновление приема препарата Кивекса после РГЧ на абакавир приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает более тяжело, чем при изначальном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. Иногда реакции также возникали при возобновлении приема абакавира после его отмены, вызванной появлением одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше), и в очень редких случаях реакции наблюдались при возобновлении приема абакавира пациентами, у которых до его отмены не отмечалось никаких симптомов РГЧ (т.е. у пациентов, которых ранее считали переносящими терапию абакавиром).

Подробную информацию о клиническом ведении случая подозреваемой РГЧ на абакавир см. в разделе «Особые указания».

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, в ходе АРТ аналогами нуклеозидов.

Применение комбинированной АРТ сопровождалось метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРТ могут возникнуть воспалительные реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), происходящих в условиях иммунной реактивации, однако представленные сроки проявления заболевания более вариабельны, и эти явления могут произойти через много месяцев после начала терапии.

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на поздней стадии ВИЧ-инфекции либо при длительной комбинированной АРТ. Частота возникновения данного явления неизвестна.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

Не выявлены специфические симптомы или признаки острой передозировки абакавиром и ламивудином, кроме перечисленных в разделе «Побочное действие».

Лечение

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача с целью выявления признаков токсического действия препарата, при необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. В связи с тем, что ламивудин может быть выведен из организма путем диализа, для лечения передозировки может использоваться непрерывный гемодиализ, хотя исследования с целью изучения возможностей гемодиализа при передозировке препарата не проводились. В настоящее время неизвестно, способствует ли перитонеальный диализ или гемодиализ выведению абакавира из организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Поскольку препарат Кивекса содержит абакавир и ламивудин, любые взаимодействия, которые были выявлены для данных веществ по отдельности, могут возникать и при применении препарата Кивекса. Клинические исследования показали, что клинически значимые взаимодействия между абакавиром и ламивудином отсутствуют. Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются изоферментами системы цитохрома Р450 (например, СYP 3А4, СYP 2С9 или СYP 2D6) и не оказывают ингибирующего или индуцирующего действия на эту ферментную систему. Поэтому вероятность взаимодействия препарата с антиретровирусными препаратами из классов ННИОТ и ИП,

а также другими лекарственными средствами, метаболизм которых происходит при участии основных ферментов системы цитохрома P450, незначительна.

Абакавир метаболизируется ферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ) и алкогольдегидрогеназой. Одновременное применение индукторов или ингибиторов ферментов УГТ, либо соединений, выводимых с помощью алкогольдегидрогеназы, может повлиять на экспозицию абакавира.

Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низка, так как ламивудин не подвергается интенсивному метаболизму, незначительно связывается с белками плазмы и выводится почти исключительно почками. Ламивудин выводится главным образом посредством активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими применяемыми одновременно лекарственными препаратами, особенно в тех случаях, когда почки являются основным путем выведения препаратов.

Препарат Кивекса не следует применять одновременно с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

Влияние абакавира на фармакокинетику других веществ

In vitro абакавир демонстрирует отсутствие или незначительную способность к ингибированию переносчиков лекарственных средств транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (Р-gp) и проявляет минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экстррузии лекарственных средств и токсинов 2-К (MATE2-K). Таким образом, не ожидается, что абакавир будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами этих белков-переносчиков лекарственных средств.

Абакавир является ингибитором белка MATE1 *in vitro*, однако обладает слабой способностью влиять на концентрации субстратов белка MATE1 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 600 мг).

Влияние других веществ на фармакокинетику абакавира

In vitro абакавир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью белка 2 (MRP2) или MRP4, поэтому не ожидается, что лекарственные средства, которые влияют на активность данных переносчиков, будут влиять на концентрации абакавира в плазме крови.

Несмотря на то, что *in vitro* абакавир является субстратом BCRP и Р-gp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами Р-gp и BCRP).

Лекарственные взаимодействия, связанные с абакавиром

Этанол

Метаболизм абакавира нарушается при одновременном приеме с этанолом, что приводит к увеличению AUC абакавира приблизительно на 41 %. Учитывая профиль безопасности абакавира, эти данные не считаются клинически значимыми. Абакавир не оказывает влияние на метаболизм этанола.

Метадон

В исследовании фармакокинетики при одновременном приеме абакавира (в дозе 600 мг однократно, затем 600 мг два раза в сутки) и метадона (от 40 мг до 90 мг один раз в сутки в течение 14 дней) отмечалось уменьшение C_{\max} абакавира на 35 % и задержка t_{\max} на 1 ч, однако AUC оставалась неизменной. Изменения фармакокинетики абакавира не были признаны клинически значимыми. В данном исследовании абакавир увеличивал средний общий клиренс метадона на 22 %. Это изменение не было признано клинически значимым у большинства пациентов, однако в ряде случаев может возникать необходимость в коррекции дозы метадона. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Кивекса.

Диданозин

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется.

Зидовудин

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется.

Рифампицин

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ). Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Циметидин

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется.

Ретиноидные соединения (например, изотретиноин)

Взаимодействие не изучено. Возможно взаимодействие, учитывая общий путь элиминации под действием алкогольдегидрогеназы. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Рибавирин

Взаимодействие не изучено. Теоретически возможно уменьшение внутриклеточной концентрации фосфорилированных метаболитов. Требуется осторожность при совместном применении данных лекарственных препаратов.

Фенобарбитал

Взаимодействие не изучено. Может незначительно уменьшать концентрацию абакавира в плазме за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Фенитоин

Взаимодействие не изучено. Может незначительно уменьшать концентрацию абакавира в плазме за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо следить за концентрацией фенитоина.

Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется. В случае, если одновременное применение абакавира и ко-тримоксазола является оправданным, его следует проводить под клиническим наблюдением. Одновременное применение ко-тримоксазола в высоких дозах для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), и токсоплазмоза не изучено и его следует избегать.

Ранитидин

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется.

Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ

In vitro ламивудин демонстрирует отсутствие или слабую способность к ингибированию переносчиков лекарственных средств OATP1B1, OATP1B3, BCRP или P-gp, MATE1, MATE2-K или OCT3. Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами данных переносчиков лекарственных средств.

In vitro ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями IC₅₀, равными 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин характеризуется слабой способностью влиять на концентрации субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 300 мг).

Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина

In vitro ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови, однако это взаимодействие не считают клинически значимым, поэтому коррекция дозы ламивудина не требуется.

Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего поглощение препарата в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение.

Ламивудин является субстратом P-gp и BCRP, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных средств, которые

являются ингибиторами этих эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина.

Лекарственные взаимодействия, связанные с ламивудином

Этанол

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется.

Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)

Прием комбинации триметоприм + сульфаметоксазол в дозировке 160 мг + 800 мг (ко-тримоксазол) вызывает увеличение экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма. В случае, если совместное применение ламивудина и ко-тримоксазола является оправданным, его следует проводить под клиническим наблюдением. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемого для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), и токсоплазмоза, не изучено, и его следует избегать.

Эмтрицитабин

При одновременном применении ламивудин может замедлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм вирусной резистентности и к ламивудину, и к эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же кодоне гена обратной транскриптазы (M184V), поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или комбинациями фиксированных доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется. Ламивудин также не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина.

Диданозин

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется.

Зидовудин

Зидовудин в дозе 300 мг однократно, ламивудин в дозе 150 мг однократно. Ламивудин: AUC без изменений. Зидовудин: AUC без изменений. Коррекция дозы не требуется.

Рифампицин

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Циметидин

Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин частично выводится почками через систему транспорта органических катионов. Коррекция дозы не требуется.

Кладрибин

Взаимодействие не изучено.

In vitro ламивудин подавляет внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином. Поэтому одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Ретиноидные соединения (например, изотретиноин)

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Метадон

Взаимодействие не изучено. Коррекция дозы не требуется. Для большинства пациентов необходимость коррекции дозы метадона маловероятна, в редких случаях может потребоваться перетитрование.

Фенобарбитал

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Фенитоин

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо следить за концентрацией фенитоина.

Ранитидин

Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин частично выводится почками через систему транспорта органических катионов. Коррекция дозы не требуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В данном разделе содержатся указания, касающиеся абакавира и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к препарату Кивекса.

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными рекомендациями.

Гиперчувствительность к абакавиру

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся повышением температуры тела и/или появлением сыпи и другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ может угрожать жизни и в редких случаях, при отсутствии надлежащего лечения, может привести к смертельному исходу. Риск развития РГЧ при применении абакавира значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Вместе с тем, РГЧ к абакавиру наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Следует придерживаться следующих правил:

- Статус в отношении HLA-B*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии абакавиром, а также до возобновления терапии абакавиром у пациентов с неизвестным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Кивекса у пациентов с наличием аллеля HLA-B*5701 или у пациентов, у которых была заподозрена РГЧ к абакавиру во время применения любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир (например, препаратов Зиаген[®], Тризивир[®]), независимо от статуса в отношении HLA-B*5701.
- При подозрении на РГЧ терапия препаратом Кивекса должна быть немедленно прекращена, даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Кивекса после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Кивекса по причине подозрения на РГЧ ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Кивекса или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (например, Зиаген[®], Тризивир[®]).
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. В этом случае симптомы, как правило, протекают в более тяжелой форме, чем при изначальном проявлении, и могут включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть.
- Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости передачи оставшихся таблеток препарата Кивекса лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.

Клиническая картина РГЧ к абакавиру

РГЧ к абакавиру хорошо изучены в рамках клинических исследований и во время последующего пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появляются в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции — 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут развиваться в любой момент времени проведения терапии.**

Практически все РГЧ к абакавиру включают повышение температуры тела и/или сыпь, как часть синдрома. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к неправильной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита.** При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.

В редких случаях у пациентов, прекративших прием абакавира по иным причинам, чем симптомы РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов следует проводить только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, в ходе АРТ аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или в комбинации, включая абакавир и ламивудин. Большинство этих случаев были описаны у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются симптомы нарушения пищеварения (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря веса, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Кивекса, в особенности пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С и пациенты, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут составлять группу особого риска. Применение препарата Кивекса следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (в том числе гепатомегалии и стеатоза, даже в отсутствие значительного повышения активности трансаминаз), в условиях симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии, либо при быстром повышении активности аминотрансфераз.

Вес и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение веса и повышение концентрации липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения веса с какой-либо конкретной терапией. Следует рассмотреть возможность определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомной оппортунистической инфекции или ее остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или

месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску развития серьезных и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии по поводу гепатита В или С следует обратиться к соответствующим инструкциям по применению для этих лекарственных препаратов.

В случае, если ламивудин используется одновременно для лечения ВИЧ-инфекции и вируса гепатита В (HBV), дополнительную информацию относительно использования ламивудина для лечения инфекции гепатита В можно найти в инструкции по применению для ламивудин-содержащих препаратов, которые показаны для лечения HBV.

При прекращении применения препарата Кивекса у пациентов с коинфекцией вирусного гепатита В рекомендуется проведение периодического контроля печеночных проб и маркеров репликации HBV, так как прекращение приема ламивудина может привести к обострению гепатита.

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что применение препарата Кивекса или любой другой антиретровирусной терапии не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача ВИЧ-инфекции

Пациентов следует предупредить о том, что современная антиретровирусная терапия, в том числе препаратом Кивекса, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или контаминации крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования продемонстрировали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и применением абакавира. В исследованиях принимали участие в основном пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали небольшое количество случаев инфаркта миокарда и не позволяют исключить небольшое повышение риска его возникновения. В целом, данные, полученные от наблюдаемых когорт и в ходе рандомизированных исследований, несколько противоречивы, и таким образом не позволяют ни подтвердить, ни

опровергнуть причинно-следственную связь между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. На сегодняшний день не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное увеличение риска. При назначении препарата Кивекса следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Панкреатит

Зафиксированы случаи панкреатита, хотя причинно-следственная связь с применением абакавира и ламивудина точно не установлена.

Заболевания почек

Препарат Кивекса противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Кивекса не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Кивекса противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

У пациентов с изначально присутствующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений со стороны функции печени при комбинированной АРТ. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. При наличии признаков ухудшения заболевания печени у таких пациентов должна быть рассмотрена необходимость приостановления или прекращения терапии.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом эти случаи были связаны со схемами лечения, содержащими зидовудин. Основные нежелательные реакции включали гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Эти нежелательные реакции, как правило, являются транзиторными. Зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (увеличение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, в том числе ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления тяжелых клинических симптомов неизвестной этиологии, в особенности неврологических. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Риск вирусологической неудачи

Тройная нуклеозидная терапия: зарегистрирована высокая частота развития вирусологической неудачи и резистентности на раннем этапе при совместном приеме абакавира и ламивудина с тенофовира дизопроксила fumarатом при режиме дозирования один раз в сутки.

Риск вирусологической неудачи при применении препарата Кивекса может быть выше, чем в случае других возможных вариантов терапии.

Лекарственные взаимодействия

Препарат Кивекса не следует принимать совместно с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин либо эмтрицитабин.

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендовано.

Вспомогательные вещества

Препарат Кивекса содержит краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак, который может вызывать аллергические реакции.

На внутреннем клапане картонной пачки на русском языке напечатана предупредительная карточка для пациентов с информацией о реакциях гиперчувствительности:

Предупредительная карточка.

Гиперчувствительность к абакавиру

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

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, 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 приёма препарата. При продолжении лечения тяжесть симптомов нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приёма абакавира.

Лечение

Пациенты, вне зависимости от HLA-B*5701-статуса, у которых появились признаки и симптомы гиперчувствительности, **ДОЛЖНЫ** немедленно обратиться к своему лечащему врачу за консультацией. При постановке диагноза гиперчувствительности **СЛЕДУЕТ** немедленно прекратить прием препарата Кивекса. **НИКОГДА НЕ СЛЕДУЕТ** возобновлять лечение препаратом Кивекса и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (такими как Зиаген, Тризивир), 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 Кивекса 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 Кивекса и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (такими как Зиаген, Тризивир), даже в случае появления симптомов гиперчувствительности при повторном приеме других лекарственных препаратов.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Специальные исследования по оценке влияния абакавира или ламивудина на способность управлять транспортными средствами или механизмами не проводились. Кроме того, негативное влияние на такие виды деятельности нельзя прогнозировать, исходя из фармакологических свойств данных лекарственных препаратов. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами или механизмами следует учитывать общее состояние пациента, а также профиль нежелательных реакций препарата Кивекса.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 600 мг + 300 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера с инструкцией по применению и индивидуальной карточкой пациента с информацией о реакциях гиперчувствительности в картонную пачку.

По 30 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные крышками с устройством против вскрытия флакона детьми. По 1 флакону с инструкцией по

применению и индивидуальной карточкой пациента с информацией о реакциях гиперчувствительности в картонную пачку.

Для упаковки, произведенной на российском предприятии

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера с инструкцией по применению и индивидуальной карточкой пациента с информацией о реакциях гиперчувствительности в картонную пачку для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац по ГОСТ 7933-89.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд.» / Glaxo Operations UK Ltd.

Прайори стрит, Вза, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобритания / Priors Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

ИЛИ

«Глаксо Вэлком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.

Авда де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

ИЛИ

ЗАО «Биннофарм»

124460, Россия, г. Москва, г. Зеленоград, ул. Конструктора Гуськова, д. 3, стр. 1

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.