

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗИАГЕН® / ZIAGEN®**Регистрационный номер:**

Торговое название препарата: Зиаген® / Ziagen®.

Международное непатентованное название: абакавир / abacavir.

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь.

Состав на 1 мл препарата

Компоненты	Количество, мг
Действующее вещество	
Абакавира сульфат (в пересчете на абакавир)	23,4 (20,0)
Вспомогательные вещества	
Сорбитол 70 % (некристаллический)	492,0
Сахарин натрия	0,3
Ароматизатор клубничный	2,0
Ароматизатор банановый	2,0
Натрия цитрат	10,0
Лимонная кислота	7,0
Метилпарагидроксибензоат	1,5
Пропилпарагидроксибензоат	0,18
Пропиленгликоль	50,0
Хлористоводородная кислота	до pH 4,1
Раствор натрия гидроксида	до pH 4,1
Вода очищенная	до 1,0 мл

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или слегка опалесцирующий слегка желтоватый раствор с фруктовым запахом.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код ATX: J05AF06.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Абакавир является нуклеозидным аналогом ингибиторов обратной транскриптазы. Это мощный селективный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму карбовир-5'-трифосфат (карбовир-ТФ). По данным исследований *in vitro*, его механизм действия в отношении ВИЧ представляет собой ингибирование фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи и остановке цикла репликации вируса.

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы ВИЧ (ИП ВИЧ) ампренавиром.

Фармакодинамические эффекты

Резистентные к абакавиру штаммы ВИЧ-1 были получены *in vitro* и характеризуются специфичными генотипическими изменениями в кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность вируса 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.

Резистентные к абакавиру штаммы могут также проявлять сниженную чувствительность к ламивудину, залцитабину и/или диданозину, но сохранять чувствительность к зидовудину и ставудину. Развитие перекрестной резистентности между абакавиром и ингибиторами протеазы ВИЧ или ННИОТ маловероятно. Неэффективность терапии первой линии, включающей абакавир, ламивудин и зидовудин, преимущественно связана с единичной мутацией M184V, что сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Абакавир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) и уменьшает содержание в ней РНК ВИЧ-1. В сочетании с другими антиретровирусными препаратами абакавир может сыграть роль в профилактике развития неврологических осложнений ВИЧ-инфекции и замедлять появление резистентных штаммов в ЦНС.

Фармакокинетика

Всасывание

Абакавир быстро и хорошо вс�ывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83 %. Среднее время достижения максимальной сывороточной концентрации (t_{max}) при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1,5 ч, а в виде раствора — около 1 ч.

Не было отмечено отличий площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для абакавира в форме таблеток и раствора. При приеме абакавира внутрь в форме таблеток в дозе 300 мг два раза в сутки средняя максимальная равновесная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 3,00 мкг/мл, а средняя AUC в течение 12-часового интервала между приемами препарата составляла 6,02 мкг×ч/мл (суточная AUC составила примерно 12,0 мкг×ч/мл). Значение C_{max} при применении раствора для приема внутрь было немного выше, чем при применении таблеток. После однократного применения абакавира в форме таблеток в дозе 600 мг средняя C_{max} абакавира составляла около 4,26 мкг/мл, а средняя AUC_{∞} составляла 11,95 мкг×ч/мл.

Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает C_{max} , но не влияет на общую концентрацию в плазме крови (AUC). Поэтому абакавир можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

При внутривенном введении кажущийся объем распределения абакавира составляет около 0,8 л/кг, что указывает на то, что абакавир свободно проникает в ткани организма.

Исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при этом отношение AUC абакавира в СМЖ к AUC абакавира в плазме крови составляет 30–44 %. В фармакокинетическом исследовании фазы I изучалось проникновение абакавира в СМЖ после применения в дозе 300 мг два раза в сутки. Средняя концентрация абакавира в СМЖ достигалась через 1,5 ч после приема и составляла 0,14 мкг/мл. В другом фармакокинетическом исследовании при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки его концентрация в СМЖ со временем повышалась от примерно 0,13 мкг/мл через 0,5–1 ч после приема до примерно 0,74 мкг/мл через 3–4 ч после приема. Хотя максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 ч, наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC₅₀ абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л.

В исследованиях связывания с белками плазмы крови *in vitro* установлено, что в терапевтических концентрациях абакавир незначительно или умеренно (примерно на 49 %) связывается с белками плазмы крови человека. Это указывает на низкую вероятность лекарственных взаимодействий, связанных с вытеснением препаратов из связи с белками плазмы крови.

Метаболизм

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 2 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде. В организме человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, что составляет около 66 % от введенной дозы препарата. Указанные метаболиты экскретируются почками.

Выведение

Средний период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. После многократного приема абакавира внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки не наблюдается значимая кумуляция

препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83 % введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, оставшееся количество выводится через кишечник.

Особые группы пациентов

Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается при применении у детей в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток. Было показано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова при применении обеих лекарственных форм в одинаковых дозах. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови сходна с таковой у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток для приема внутрь 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 у детей показали, что прием один раз в сутки эквивалентен по показателю AUC₀₋₂₄ приему такой же общей суточной дозы препарата, разделенной на два раза в сутки при применении абакавира как в форме раствора для приема внутрь, так и в форме таблеток.

Отсутствуют достаточные данные по безопасности для рекомендации применения абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что при применении у новорожденных в возрасте до 30 дней в дозе 2 мг/кг наблюдаются сходные или более высокие значения AUC по сравнению с применением дозы 8 мг/кг у детей старшего возраста.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась. При лечении пациентов пожилого возраста необходимо учитывать более частые нарушения функции печени, почек и сердца в этом возрасте, а также сопутствующие заболевания и другие принимаемые лекарственные препараты.

Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, около 2 % его выводится почками в неизмененном виде. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминалльной стадией почечной недостаточности сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Следовательно, у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении AUC абакавира в среднем в 1,89 раза и увеличении периода полувыведения абакавира в 1,58 раза. Наружение функции печени не влияет на значения AUC метаболитов абакавира, однако скорость их образования и выведения при этом снижается.

Для достижения экспозиции, соответствующей терапевтическому диапазону при применении препарата пациентами без заболеваний печени, пациентам с нарушением функции печени легкой степени следует принимать абакавир в дозе 200 мг два раза в сутки. Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, поэтому применение абакавира у этих групп пациентов не рекомендуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- возраст до 3 месяцев, так как опыт применения препарата Зиаген® в этой возрастной группе ограничен;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Применение абакавира было оценено по данным Реестра применения антиретровирусных препаратов в период беременности более чем у 2000 женщин во время беременности и после родов. Доступные данные из Реестра применения антиретровирусных препаратов в период беременности не указывают на повышенный риск серьезных врожденных пороков развития при применении абакавира по сравнению с фоновой частотой встречаемости. Однако полноценные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились и безопасность применения абакавира у женщин во время беременности до настоящего времени не установлена. В ходе исследований на животных была установлена связь между применением абакавира и развитием у животных нарушений репродуктивной функции. Поэтому возможность применения абакавира во время беременности следует рассматривать только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода.

Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в плазме крови новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности или в околодоровом периоде принимали НИОТ. Возможно, это связано с митохондриальными нарушениями. Клиническая значимость этого явления до настоящего времени не установлена. Кроме того, были зарегистрированы очень редкие случаи задержки развития, эпилептических приступов и других неврологических нарушений (например, увеличение тонуса мышц). Однако причинно-следственная связь этих нарушений с приемом НИОТ во время беременности или в околодоровом периоде не установлена. Данные результаты не

влияют на текущие рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у беременных женщин с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку абакавир, его метаболиты и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Зиаген® принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Детям и взрослым, которым прием препарата Зиаген® в форме таблеток не показан, или пациентам, у которых проглатывание таблетки вызывает трудности, назначают препарат Зиаген® в виде раствора для приема внутрь.

Взрослые, подростки и дети с массой тела не менее 25 кг

Рекомендуемая доза препарата Зиаген® составляет 300 мг (15 мл) два раза в сутки или 600 мг (30 мл) один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от 3 месяцев и старше с массой тела до 25 кг

Рекомендуемая доза составляет 8 мг/кг два раза в сутки или 16 мг/кг один раз в сутки при максимальной суточной дозе 300 мг два раза в сутки или 600 мг один раз в сутки.

Дети в возрасте до 3 месяцев

Данные по применению препарата Зиаген® в этой возрастной группе очень ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата Зиаген® не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Рекомендуемая доза препарата Зиаген® для пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) составляет 200 мг (10 мл раствора) два раза в сутки. Для лечения таких пациентов следует применять раствор для приема внутрь, чтобы обеспечить уменьшение дозы. Данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени отсутствуют. Таким образом, применение абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для многих зарегистрированных нежелательных реакций остается неясным, связано ли их развитие с применением препарата Зиаген® либо широкого спектра лекарственных

препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же они являются проявлением основного заболевания.

Многие из перечисленных ниже нежелательных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь) часто развиваются как проявления реакции гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование пациента на наличие РГЧ. Если препарат Зиаген® был отменен в связи с появлением любого из вышеперечисленных симптомов и принято решение возобновить терапию этим препаратом, лечение следует начинать только под непосредственным медицинским наблюдением.

Были зарегистрированы очень редкие случаи полиморфной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, в которых нельзя было исключить РГЧ к абакавиру. В таких случаях необходимо прекратить прием лекарственных препаратов, содержащих абакавир, без возможности возобновления.

Большинство перечисленных ниже нежелательных реакций не являются ограничивающими лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($> 1/10$), *часто* ($> 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($> 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($> 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: потеря аппетита, гиперлактатемия.

Редко: лактоацидоз.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, диарея.

Редко: панкреатит (причинно-следственная связь с применением абакавира не установлена).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (при отсутствии системных проявлений).

Очень редко: полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: лихорадка, сонливость, утомляемость.

В контролируемых клинических исследованиях изменение лабораторных показателей при лечении препаратом Зиаген® наблюдалось нечасто, как и в контрольной группе пациентов, не получавших препарат.

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, иногда с летальным исходом, обычно сопровождавшегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, вследствие терапии аналогами нуклеозидов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

Реакция гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру была определена как общая нежелательная реакция при лечении препаратами, содержащими абакавир. Признаки и симптомы РГЧ приведены ниже. Данные признаки и симптомы были 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 лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции также могут протекать без сыпи или лихорадки. Другие основные симптомы включают 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 миолиз, артрит, повышение активности креатинфосфоркиназы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

лихорадка, утомляемость, недомогание, отеки, лимфаденопатия, артериальная

гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

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

Метаболические параметры

Масса тела, концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии.

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммune заболевания (например, болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этого явления неизвестна.

Дети

Данные по безопасности, подтверждающие однократное дозирование абакавира у детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, были получены в исследовании ARROW (COL105677), в котором 669 детей, инфицированных ВИЧ-1, получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. Не было выявлено никаких дополнительных проблем в отношении безопасности у детей, принимавших абакавир один или два раза в сутки, по сравнению со взрослыми.

Подробную информацию о клиническом ведении в случае подозрения на РГЧ к абакавиру см. в разделе «Особые указания».

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

В клинических исследованиях пациенты принимали однократные дозы абакавира до 1200 мг и суточные дозы до 1800 мг. Не было отмечено развития непредвиденных нежелательных реакций. Действие препарата в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

Лечение

В случае передозировки препаратом Зиаген® пациент должен находиться под наблюдением врача с целью выявления признаков токсического действия препарата и проведения стандартной симптоматической терапии по показаниям. Неизвестно, может ли абакавир быть выведен при проведении перitoneального диализа или гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования *in vitro* и анализ основных известных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами маловероятно. Абакавир характеризуется отсутствием способности к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P₄₅₀. В исследованиях *in vitro* также показано, что абакавир не вступает во взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы ВИЧ и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P₄₅₀, маловероятно. Клинические исследования показали отсутствие клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.

Мощные индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, при их воздействии на УДФ-глюкуронилтрансферазу могут незначительно уменьшать концентрацию абакавира в плазме крови.

Влияние абакавира на фармакокинетику других веществ

In vitro абакавир демонстрирует отсутствие или слабую способность к ингибированию белков-переносчиков лекарственных препаратов: транспортера органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или P-гликопротеина (P-gp); и минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов 2-K (MATE2-K). Таким образом, не ожидается, что абакавир будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих белков-переносчиков.

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 резистентностью белка 2 (MRP2) или MRP4, поэтому не ожидается, что лекарственные препараты, 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 P-gp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами P-gp и BCRP).

Лекарственные взаимодействия, связанные с абакавиром

Этанол

При совместном применении этанол оказывает влияние на метаболизм абакавира, приводя к увеличению AUC абакавира примерно на 41 %. Учитывая профиль безопасности абакавира, эти результаты не считаются клинически значимыми. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

Метадон

По данным фармакокинетического исследования при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки совместно с метадоном отмечалось снижение C_{max} абакавира на 35 % и задержка t_{max} на 1 ч, однако AUC не изменялась. Изменения фармакокинетики абакавира не считаются клинически значимыми. В данном исследовании абакавир повышал средний системный клиренс метадона на 22 %. Это изменение не считается клинически значимым у большинства пациентов, однако в некоторых случаях может возникать необходимость в коррекции дозы метадона. Вследствие этого пациенты, получающие лечение метадоном и абакавиром, должны находиться под наблюдением в связи с возможностью развития синдрома отмены, проявляющегося при снижении дозировки.

Ретиноиды

Ретиноидные соединения, такие как изотретиноин, выводятся с участием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, однако до настоящего времени не изучалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность

Применение препарата Зиаген® связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся появлением лихорадки и/или сыпи с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. РГЧ могут угрожать жизни и в редких случаях приводить к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск развития РГЧ при применении препарата Зиаген® 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 этого аллеля.

Следует придерживаться следующих правил:

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

Клиническая картина РГЧ к абакавиру

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

Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку 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 ошибочной 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, эти симптомы исчезают после прекращения 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, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, принимаемыми как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются общая слабость, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря массы тела, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лактоацидоз характеризуется высокой смертностью и может развиться на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности. Лактоацидоз, как правило, развивался спустя несколько месяцев терапии. Необходимо прекратить терапию аналогами нуклеозидов в случае симптоматических проявлений гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирования гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Зиаген® у любых пациентов (в особенности — женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение некоторых лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, которые получают лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют тщательного наблюдения.

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) лечение препаратом Зиаген® необходимо приостановить.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Данные нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (повышенный тонус мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными

клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации сывороточных 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 массы тела с какой-либо конкретной терапией. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Панкреатит

Были зафиксированы случаи панкреатита, хотя причинно-следственная связь с применением абакавира точно не установлена.

Терапия, содержащая три НИОТ

У пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки ($> 100\,000$ копий/мл) назначение трехкомпонентной комбинации, содержащей абакавир, ламивудин и зидовудин, требует особого рассмотрения.

Были получены сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и возникновении резистентности на ранних стадиях, когда в качестве режима терапии один раз в сутки применяли комбинацию абакавира с тенофовира дизопроксил фумаратом и ламивудином.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Зиаген[®] не были установлены у пациентов с выраженным сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Зиаген[®] 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 во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения при наличии признаков ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С

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

Заболевания почек

Препарат Зиаген® не должен назначаться пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. 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.

Автоиммунные 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.

Остеонекроз

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

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Зиаген® или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача ВИЧ-инфекции

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 соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ.

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования продемонстрировали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и применением абакавира. В них принимали участие в основном пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное 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 Зиаген® следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Вспомогательные вещества

Препарат Зиаген® в форме раствора для приема внутрь содержит сorbitол с концентрацией 340 мг/мл. При применении препарата в соответствии с рекомендованным режимом дозирования каждые 15 мл препарата Зиаген® содержат приблизительно 5 г сorbitола, который может вызывать боль в животе и диарею. Сorbitол метаболизируется с образованием фруктозы, поэтому препарат Зиаген® не следует назначать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы. Энергетическая ценность сorbitола составляет 2,6 ккал/г.

Препарат Зиаген® в форме раствора для приема внутрь также содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

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

Предупредительная карточка для пациента

Внимание!

Зиаген®, раствор для приема внутрь

Абакавир

Всегда носите с собой эту карточку

Поскольку препарат Зиаген® содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих препарат Зиаген®, может развиться реакция гиперчувствительности (серезная аллергическая реакция), нередко угрожающая жизни, если не отменить препарат. **НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К СВОЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ** за консультацией по поводу возможности дальнейшего приема препарата Зиаген® в случае, если:

1) у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ
2) у Вас появился один или более симптомов по крайней мере из ДВУХ перечисленных ниже групп:

- лихорадка;
- одышка, боль в горле или кашель;
- тошнота или рвота или диарея или боль в животе;

- повышенная утомляемость или болевые ощущения или общее недомогание.

Если Вы прекратили прием препарата Зиаген® в результате этой реакции, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ** препарат Зиаген® или любой другой препарат, содержащий абакавир (Тризивир®, Кивекса), так как в течение нескольких часов это может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Данные о влиянии абакавира на способность управлять автотранспортом и обращаться с механизмами отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл.

По 240 мл препарата во флакон из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащенным защитой от вскрытия детьми. По одному флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем и инструкцией по применению в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«ГлаксоСмитКляйн Инк.» / GlaxoSmithKline Inc.

7333, Миссисога Роад Норт, г. Миссисога, Онтарио, L5N 6L4, Канада / 7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada

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

Инструкция по использованию дозирующего шприца

Прилагаемые дозирующий шприц и адаптер предназначены для точного дозирования препарата Зиаген®, раствор для приема внутрь.

1. Снимите колпачок с флакона.
2. Вставьте адаптер в горлышко флакона, придерживая флакон.
3. Вставьте дозирующий шприц в отверстие адаптера.
4. Переверните флакон.
5. Потянув за поршень дозирующего шприца, отмерьте точное количество первой порции от назначенной Вам полной дозы препарата.
6. Переверните флакон горлышком вверх, извлеките шприц из адаптера.
7. Осторожно поместите шприц в рот, за щеку и медленно надавливайте на поршень шприца. Проглотите препарат. Не надавливайте на поршень слишком сильно, так как струя раствора может попасть на заднюю стенку глотки и вызвать удушье.
8. Повторите действия 3–7 до получения полной дозы.
9. После использования тщательно промойте дозирующий шприц и адаптер чистой водой. Не оставляйте шприц во флаконе.
10. Плотно закройте флакон колпачком.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗИАГЕН® / ZIAGEN®**Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл****«ГлаксоСмитКляйн Инк.», Канада****Изменение № 1**Дата внесения Изменения « » 151117 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ОПИСАНИЕ Прозрачный или слегка опалесцирующий <u>слегка</u> желтоватый раствор с фруктовым запахом.	ОПИСАНИЕ Раствор желтоватого цвета, от прозрачного до слегка опалесцирующего, с фруктовым запахом.
ФОРМА ВЫПУСКА Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл. По 240 мл препарата во флакон из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащенным защитой от вскрытия детьми. По одному флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем <u>и</u> инструкцией по применению в картонную пачку.	ФОРМА ВЫПУСКА Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл. По 240 мл препарата во флакон из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащенным защитой от вскрытия детьми. По одному флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем, инструкцией по применению и отрывной предупредительной карточкой для пациента с информацией о реакциях гиперчувствительности в пачку картонную.

Старая редакция	Новая редакция
НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ	НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited	«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	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	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.