

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЗИАГЕН

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Зиаген.

**Международное название:** абакавир.

**Химическое название:** [4R-(2-амино-6-циклопропиламинопурин-9-ил)-циклопент-2-ен-1S-ил]-метанола сульфат (2:1).

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой.

## Состав

*Действующее вещество:* абакавира сульфат 351 мг (эквивалентно абакавира 300 мг).

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмал гликолят, магния стеарат, кремний коллоидный безводный.

*Оболочка таблетки:* опадрай жёлтый YS-1-12789-A (метилгидроксипропил-целлюлоза, титана диоксид (E171), триацетин, железа оксид желтый (E172), полисорбат 80).

## ОПИСАНИЕ

Двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, капсуловидной формы желтого цвета с выдавленным знаком «GX 623» на каждой стороне таблетки и риской на каждой стороне таблетки.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противовирусное (ВИЧ) средство.

**Код АТХ:** J05AF06.

## Фармакологические свойства

### *Механизм действия*

Абакавир – нуклеозидный аналог, ингибирующий обратную транскриптазу ВИЧ и селективно подавляющий репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1, устойчивые к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму, карбовир-5' -трифосфат (ТФ). По данным исследований *in vitro*, противовирусное действие препарата обусловлено ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву синтеза вирусной ДНК на матрице РНК и остановке репликации ВИЧ. В условиях *in vitro* абакавир действует синергидно с невирапином и зидовудином и проявляет аддитивный эффект с диданозином, залцитабином, ламивудином и ставудином.

### *Фармакодинамика*

В полученных *in vitro* штаммах ВИЧ, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) – M184V,

K65R, L74V и Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется медленно. Для клинически значимого увеличения ингибирующей концентрации в 50% случаев ( $IC_{50}$ ) (повышение  $IC_{50}$  в 8 раз относительно «дикого» штамма вируса) требуются множественные мутации вирусного генома. Штаммы, устойчивые к абакавиру, могут обладать сниженной чувствительностью к ламивудину, залцитабину и диданозину, но полностью сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Перекрестная устойчивость к абакавиру и ингибиторам протеазы ВИЧ или нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы маловероятна. Неэффективность режима первой линии, включающего 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 он может предотвращать развитие неврологических осложнений ВИЧ-инфекции и замедлять появление устойчивых штаммов в пределах ЦНС.

## **Фармакокинетика**

### **Всасывание**

Абакавир быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83%. Время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1,5 ч.

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для таблетированной формы абакавира не отличается от таковой для абакавира в виде раствора для приема внутрь. При приеме абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки  $C_{max}$  (максимальная концентрация) при достижении равновесного состояния составляет в среднем 3 мкг/мл, а AUC в течение 12-часового периода между приемом доз - в среднем  $6,02 \text{ мкг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$  (в течение суток - около  $12 \text{ мкг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$ ). После однократного приема таблеток абакавира в дозе 600 мг  $C_{max}$  составляет в среднем около 4,26 мкг/мл, а AUC – в среднем  $11,95 \text{ мкг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$ .

По данным исследования у 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших абакавир в дозе 300 мг 2 раза в сутки и только одну дозу (300 мг) перед 24-часовым периодом сбора проб для анализа, среднее геометрическое терминального периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) внутриклеточного карбовира-ТФ при равновесном состоянии составляет 20,6 ч (аналогичный показатель для концентрации абакавира в сыворотке – 2,6 ч). Равновесные фармакокинетические показатели при приеме абакавира 600 мг 1 раз в день были одинаковы с таковыми при приеме абакавира 300 мг дважды в день в перекрестном клиническом исследовании у 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг 1 раз в день по сравнению с приемом абакавира 300 мг дважды в день, (увеличение площади под кривой «концентрация-время» в состоянии равновесия за 24 часа ( $AUC_{24,ss}$ ) на 32%, максимальной суточной концентрации в состоянии равновесия ( $C_{max\ 24,ss}$ ) на 99%), что свидетельствует о возможности такого режима приема препарата ВИЧ-инфицированными пациентами. Эффективность и безопасность Зиагена при условии однократного приема суточной дозы была показана в клиническом

исследовании (CNA30021).

Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает  $C_{\max}$ , но не влияет на AUC. Поэтому абакавир можно принимать как с пищей, так и без неё.

Прием раскрошенной таблетки с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакокинетику и, следовательно, на клиническую эффективность. Это заключение основано на физиохимических и фармакокинетических параметрах активного вещества и растворимости в воде таблеток абакавира, предполагая, что пациент раскрошит и добавит в пищу или жидкость всю таблетку и примет немедленно внутрь.

### ***Распределение и связывание с белками плазмы крови***

Объем распределения абакавира при внутривенном введении составляет около 0,8 л/кг, что свидетельствует о его способности легко проникать ткани.

В исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, что абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом соотношение AUC абакавира в СМЖ к AUC абакавира в плазме составляет 30-44%. В фармакокинетическом исследовании 1 фазы было установлено, что через 1,5 часа после приема абакавира в дозе 300 мг 2 раза в сутки его концентрация в СМЖ составила 0,14 мкг/мл. При применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки концентрация препарата в СМЖ нарастала с 0,13 мкг/мл при ее измерении через 0,5-1 ч до 0,74 мкг/мл при измерении через 3-4 ч после приема абакавира. Таким образом, даже если концентрация абакавира, наблюдаемая СМЖ через 4 часа после приема препарата в дозе 600 мг 2 раза в сутки, не является максимально достигаемой при таком режиме терапии, она уже превышает  $IC_{50}$  (0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л) в 9 раз.

В исследованиях *in vitro* установлено, что в терапевтических дозах абакавир умеренно (примерно на 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Это свидетельствует о том, что взаимодействие абакавира с другими препаратами путем их вытеснения из соединения с белками плазмы маловероятно.

### ***Метаболизм***

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени, и с мочой в неизмененном виде выделяется менее 2% принятой дозы препарата. 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, составляющих около 66% от общего количества введенной дозы препарата. Эти метаболиты экскретируются с мочой.

### ***Выведение***

В среднем период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. Длительный прием абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки не приводит к значимой кумуляции препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно с мочой. Около 83% введенной дозы выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, а оставшееся количество – с калом.

### ***Особые группы пациентов***

### ***Лица пожилого возраста***

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

### ***Пациенты с нарушением функции почек***

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени; менее 2% его выводится почками в неизменном виде. Фармакокинетика абакавира в терминальной стадии почечной недостаточности примерно такая же, как при нормальной функции почек. Поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Абакавир метаболизируется в основном в печени. Результаты исследования фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) свидетельствуют об увеличении AUC в среднем 1,89 раза и периода полувыведения в 1,58 раза. На показатель AUC метаболитов абакавира нарушение функции печени не влияет, однако скорость их образования и выведения при этом снижается.

Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести в терапевтических целях могут принимать 200 мг абакавира 2 раза в сутки.

Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени не изучалась, таким образом, применение абакавира противопоказано у этих групп пациентов.

### ***Клиническая эффективность***

Анализ данных рандомизированного, двойного-слепого, сравнительного исследования комбинаций Зиагена с ламивудином и зидовудином, а также индинавира с ламивудином и зидовудином, применявшихся в течение 48 недель у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, показал сопоставимую вирусологическую эффективность сравниваемых комбинаций. Однако в подгруппе пациентов с исходной концентрацией РНК ВИЧ-1 в сыворотке превышающим 100 000 копий/мл, режим, содержащий индинавир, был более эффективен. При исходной концентрации вирусной РНК менее 100 000 копий/мл эффективность обоих режимов была одинакова.

В многоцентровом, двойном слепом, контролируемом исследовании (CNA30021), включавшем 770 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не принимавших антиретровирусные препараты, было проведено сравнение однократного и двукратного режимов дозирования Зиагена. Пациенты были рандомизированы в две группы. В первой группе Зиаген назначали в дозе 600 мг 1 раз в сутки, во второй - 300 мг 2 раза в сутки; одновременно с Зиагеном пациенты в обеих группах получали ламивудин в дозе 300 мг 1 раз в сутки и эфавиренза в дозе 600 мг 1 раз в сутки. В зависимости от исходной концентрации вирусной РНК в сыворотке крови были выделены 2 подгруппы пациентов – с концентрацией РНК ВИЧ-1 не более 100 000 копий в 1 мл и с концентрацией РНК ВИЧ-1 более 100 000 копий в 1 мл. Продолжительность лечения составляла не менее 48

недель. Результаты исследования представлены ниже.

***Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови менее 50 копий/мл через 48 недель после начала лечения (ИТТ-анализ\*)***

	Группы пациентов	
	Зиаген (1 раз в сутки) + ламивудин + эфавиренз (N = 384)	Зиаген (2 раза в сутки) + ламивудин + эфавиренз (N = 386)
Подгруппы пациентов с разной исходной концентрацией вирусной РНК		
Менее 100 000 копий/мл	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Более 100 000 копий/мл	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Общее число пациентов	253/384 (66%)	261/386 (68%)

\*ИТТ-анализ (Intent To Treat) – анализ данных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Таким образом, было показано, что режим дозирования Зиагена не влияет на эффективность лечения ни в общей популяции пациентов, ни в подгруппах с разным исходным уровнем вирусной нагрузки. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах пациентов – принимавших Зиаген в дозе 600 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2 раза в сутки.

Пациентам, у которых терапия оказалась вирусологически неэффективной (концентрация РНК ВИЧ более 50 копий/мл к 48 неделе терапии), был проведен генотипический анализ выделенных изолятов вируса. Уровень вирусологической неэффективности был невысоким – у 10% и 8% пациентов в группах, принимавших Зиаген 600 мг 1 и 2 раза в сутки соответственно. Устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы чаще всего была обусловлена мутациями в 184-м кодоне (M184V или M184I). Второй по частоте была мутация L74V. Реже всего отмечались мутации Y115F и K65R.

Сравнительное исследование трех комбинаций нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавира с ламивудином, абакавира с зидовудином или ламивудина с зидовудином), принимаемых детьми в сочетании с нелфинавиром или плацебо, показало, что абакавир-содержащие режимы достоверно превосходят по эффективности комбинацию ламивудина с зидовудином. Было установлено, что снижение концентрации РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл через 24 недели терапии наблюдалось у 73% в группе детей, принимавших комбинацию абакавира с ламивудином, у 70% детей, принимавших абакавир с зидовудином, и только у 44% детей, принимавших ламивудин с зидовудином.

Комбинация абакавира с ламивудином и зидовудином у детей, ранее получавших различные режимы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), характеризовалась умеренным, но стойким противовирусным эффектом.

У пациентов, ранее получавших ВААРТ, степень эффективности Зиагена зависит от схемы и продолжительности предшествующего лечения, которое могло привести к формированию перекрестной резистентности к Зиагену.

### **Показания к применению**

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

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту препарата
- Нарушения функции печени умеренной и тяжелой степени

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

### ***Беременность***

Безопасность применения абакавира у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Существуют экспериментальные данные о токсическом влиянии абакавира на развитие эмбрионов крыс, однако эти факты не были воспроизведены у кроликов. При необходимости применения Зиагена во время беременности следует оценить соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации молочной кислоты в сыворотке новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Возможно, это связано с митохондриальными нарушениями. Клиническая значимость этого явления до настоящего времени не установлена. Кроме того, имеются крайне редкие сообщения о задержке развития, эпилептических приступах и других неврологических нарушениях у новорожденных, хотя причинно-следственная связь этих нарушений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы матерями во время беременности и в родах не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

### ***Лактация***

Экспериментальные исследования на крысах в период лактации показали, что абакавир и его метаболиты выделяются с грудным молоком. Предполагается, хотя это до настоящего времени не доказано, что абакавир и его метаболиты проникают и в женское молоко. Данные по безопасности применения абакавира у детей в возрасте до 3 мес. отсутствуют. Некоторые специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам в любых ситуациях избегать кормления ребенка грудью, чтобы предотвратить его заражение ВИЧ. Таким образом, женщинам, применяющим абакавир, также не рекомендуется кормить ребенка грудью.

### **Способ применения и дозы**

Зиаген можно принимать независимо от приема пищи.

Таблетки лучше не делить в целях обеспечения точного дозирования.

Пациентам, у которых проглатывание таблетки вызывает трудности, назначают Зиаген в виде раствора для приема внутрь. Однако, в качестве альтернативы допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всё количество полученной смеси необходимо принять незамедлительно.

***Взрослые и подростки с массой тела более 30 кг.***

Рекомендуемая доза Зиагена – 600 мг/сут.

Препарат назначают в дозе 300 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки или 600 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки.

**Дети в возрасте 3 месяцев и старше с массой тела менее 30 кг:**

- **Дети с массой тела от 14 до 21 кг:** рекомендуемая доза Зиагена – ½ таблетки 2 раза в сутки.
- **Дети с массой тела более 21 кг и менее 30 кг:** рекомендуемая доза Зиагена – ½ таблетки утром и 1 таблетка вечером.

*Дети с массой тела не менее 30 кг: рекомендуемая доза Зиагена 300 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки или 600 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки.*

Для детей с массой тела менее 14 кг или пациентов, неспособных проглотить таблетки, рекомендовано применение Зиагена в виде раствора для приема внутрь.

**Данные по применению Зиагена у детей в возрасте младше 3 месяцев ограничены.**

**Пациенты с нарушением функции почек**

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы Зиагена не требуется.

**Пациенты с нарушением функции печени**

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Рекомендуемая доза Зиагена для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) составляет 200 мг (10 мл раствора для приема внутрь) 2 раза в сутки. Учитывая необходимость применения меньших доз Зиагена у больных с нарушением функции печени легкой степени, для корректного дозирования препарата, его назначают в виде раствора для приема внутрь. Пациентам с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени прием Зиагена противопоказан, поскольку фармакокинетика препарата в этой популяции пациентов не изучена.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

**Гиперчувствительность.**

По данным клинических исследований, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B\*5701, примерно у 5% пациентов, принимавших абакавир, отмечалась реакция гиперчувствительности, в редких случаях со смертельным исходом. Гиперчувствительность к абакавиру характеризуется полиорганным поражением.

У большинства пациентов с гиперчувствительностью при развитии этой реакции отмечаются лихорадка и сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная), хотя в некоторых случаях эти проявления отсутствуют.

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

Проявления реакции гиперчувствительности приведены ниже. Симптомы, встречающиеся не менее чем у 10% пациентов с гиперчувствительностью, выделены **жирным шрифтом**.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* **тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвление слизистой оболочки рта.

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

*Со стороны нервной системы:* **головная боль**, парестезии.

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* лимфодения.

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

*Со стороны опорно-двигательной системы:* **миалгии**, редко – миолиз, артралгии, повышение активности креатинфосфокиназы.

*Со стороны мочевыделительной системы:* повышение концентрации креатинина в сыворотке, почечная недостаточность.

*Прочие:* **лихорадка, чувство усталости, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотония, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Больные с реакцией гиперчувствительности вначале могут принять ее за заболевания органов дыхания (пневмонию, бронхит, фарингит, респираторную вирусную инфекцию), гастроэнтерит или за нежелательные реакции, связанные с приемом других препаратов. Продолжение приема Зиагена при развитии реакции гиперчувствительности так же, как возобновление его приема после стихания симптомов, чревато тяжелыми последствиями, вплоть до смертельного исхода. Поэтому при появлении любых из перечисленных симптомов необходимо тщательное обследование пациента для исключения реакции гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, то повторное назначение Зиагена или других абакавир-содержащих препаратов (таких как Кивекса, Тризивир), строго противопоказано.

Если при развитии реакции гиперчувствительности пациенты продолжают принимать Зиаген, то клинические проявления становятся более выраженными, а при отмене Зиагена они обычно подвергаются обратному развитию.

Возобновления приема Зиагена пациентами с реакцией гиперчувствительности в анамнезе приводит к развитию повторной реакции в течение нескольких часов. Повторная реакция гиперчувствительности может протекать более тяжело, чем первая, и проявляться угрожающей жизни артериальной гипотонией, вплоть до летального исхода. При развитии реакции гиперчувствительности пациент, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B\*5701, должен навсегда отказаться от применения Зиагена и других препаратов, содержащих абакавир (таких как Кивекса, Тризивир).

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

В редких случаях эта реакция возникает при возобновлении приема Зиагена пациентами, у которых до отмены препарата не отмечалось никаких симптомов гиперчувствительности.

Природа других нежелательных явлений, отличных от реакции гиперчувствительности, но наблюдаемых у пациентов, получающих Зиаген, до конца не ясна. Являются ли эти нежелательные явления следствием применения Зиагена или других препаратов, одновременно назначаемых с ним, или они обусловлены самим заболеванием, до настоящего времени не установлено.

Многие из приведенных ниже нежелательных эффектов, связанных с приемом Зиагена (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь), могут

наблюдаться и при развитии реакции гиперчувствительности. Поэтому при проявлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование больного для подтверждения или исключения реакции гиперчувствительности. Если Зиаген был отменен вследствие подозрения на реакцию гиперчувствительности, возобновление приема препарата запрещено. Возобновлять терапию Зиагеном после прерывания в связи с появлением вышеперечисленных симптомов можно только после исключения реакции гиперчувствительности и под непосредственным медицинским наблюдением. Большинство приведенных ниже нежелательных реакций не ограничивают применение Зиагена. В зависимости от частоты выявления их можно условно разделить на следующие категории: очень частые (частота выше 1/10), частые (частота от 1/100 до 1/10), нечастые (частота от 1/1000 до 1/100), редкие (частота от 1/10 000 до 1/1000) и очень редкие (частота ниже 1/10 000).

#### ***Данные клинических исследований***

*Нарушения метаболизма и питания:* часто – потеря аппетита.

*Неврологические нарушения:* часто – головная боль.

*Желудочно-кишечные нарушения:* часто – тошнота, рвота, диарея.

*Системные проявления и местные реакции:* часто – лихорадка, сонливость, утомляемость.

В контролируемых клинических исследованиях было показано, что изменение лабораторных показателей при лечении Зиагеном наблюдается так же редко, как и в контрольной группе пациентов, не получающих препарат.

#### ***Данные пострегистрационного наблюдения***

*Нарушения метаболизма и питания:* часто – гиперлактатемия; редко – лактоацидоз, накопление/перераспределение жировой ткани. Частота этих нежелательных реакций зависит от многих факторов, в том числе от антиретровирусных препаратов, используемых в комбинации с абакавиром.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* редко - панкреатит (причинно-следственная связь с применением абакавира точно не установлена).

*Нарушения со стороны кожи:* часто – сыпь (при отсутствии системных проявлений); очень редко – полиморфная эксудативная эритема, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

### ***Симптомы***

В клинических исследованиях не было выявлено нежелательных реакций при применении Зиагена в разовых дозах до 1200 мг и суточных до 1800 мг. Действие препарата в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

### ***Лечение***

В случае передозировки Зиагена за пациентом устанавливают наблюдение для выявления симптомов отравления и своевременного начала лечения. При необходимости, проводят стандартное поддерживающее лечение. Эффективность перитонеального диализа и гемодиализа для удаления абакавира неизвестна.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

Исследования *in vitro* и анализ основных путей метаболизма абакавира указывают

на то, что его взаимодействие с другими препаратами, опосредованное цитохромом P<sub>450</sub>, маловероятно. Абакавир не подавляет метаболические реакции с участием изофермента 3A4 цитохрома P<sub>450</sub>. В исследованиях *in vitro* показано, что абакавир не снижает активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции печеночного метаболизма экзогенных субстанций под действием абакавира. Таким образом, взаимодействие абакавира с ингибиторами протеазы ВИЧ и другими препаратами, метаболизирующимися с участием основных изоферментов цитохрома P<sub>450</sub>, маловероятно.

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

**Метадон.** По данным фармакокинетических исследований, применение абакавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки в комбинации с метадоном снижает максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) абакавира в сыворотке на 35%, увеличивает время достижения максимальной концентрации в сыворотке (T<sub>max</sub>) на 1 ч, но не изменяет AUC. Клиническая значимость этих изменений невелика. В этом же исследовании установлено, что абакавир повышает суммарный клиренс метадона на 22%. В большинстве случаев эти изменения также расцениваются как клинически незначимые, однако в определенных ситуациях может потребоваться изменение дозы метадона.

**Ретиноиды.** Ретиноиды, например изотретиноин, элиминируются с участием алкогольдегидрогеназы, поэтому могут вступать во взаимодействие с абакавиром, однако до настоящего времени специальных исследований не проводилось.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

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

### ***Гиперчувствительность***

По данным клинических исследований, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B\*5701, примерно у 5% пациентов, принимающих абакавир, развивается гиперчувствительность к препарату, в редких случаях с летальным исходом.

### ***Факторы риска***

В клинических исследованиях было показано, что носительство аллеля HLA-B\*5701 значительно увеличивает риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. В проспективном клиническом исследовании CNA106030 (PREDICT-1) пациентам с наличием аллеля HLA-B\*5701 препараты, содержащие абакавир, не назначались, что позволило существенно снизить частоту возникновения клинически подозреваемой реакции гиперчувствительности с 7,8% (66 пациентов из 847) до 3,4% (27 пациентов из 803) ( $p < 0,0001$ ), а также частоту развития реакции гиперчувствительности, подтвержденной кожно-аппликационной пробой с 2,7% (23 пациентов из 842) до 0,0% (0 пациентов из 802) ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, основываясь на результатах данного исследования, было показано, что у 48-61% пациентов-носителей аллеля HLA-B\*5701 развивается реакция гиперчувствительности по сравнению с 0-4% пациентов, у которых этот аллель отсутствует.

Врачам рекомендуется проводить скрининг на носительство аллеля HLA-B\*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым ранее не назначались препараты, содержащие абакавир. Скрининг рекомендуется проводить до начала повторного назначения абакавира у пациентов с неизвестным HLA-B\*5701-статусом, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.

Использование абакавир-содержащих препаратов не рекомендуется у пациентов, имеющих аллель HLA-B\*5701. В исключительных случаях, когда потенциальная польза превышает риск, назначение абакавир-содержащих препаратов у таких пациентов может обсуждаться, при этом пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

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

### ***Клиническая картина***

Гиперчувствительность к абакавиру характеризуется полиорганным поражением. Самые частые симптомы – лихорадка и сыпь, отмечались у большинства пациентов.

Другими симптомами гиперчувствительности к абакавиру являются: утомляемость, недомогание, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая рвоту, тошноту, диарею и боль в животе; нарушения со стороны дыхательной системы, включая одышку, боль в горле, кашель, поражение легких (в основном в виде локальных инфильтративных изменений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки).

**Симптомы гиперчувствительности могут появиться в любое время после начала лечения абакавиром,** однако чаще всего они возникают в течение первых шести недель. Если при появлении симптомов гиперчувствительности лечение абакавиром продолжается, они становятся более выраженными и могут принимать угрожающий жизни характер. После отмены препарата симптомы гиперчувствительности обычно подвергаются обратному развитию.

### ***Лечение***

**При появлении симптомов гиперчувствительности к абакавиру больной, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B\*5701, немедленно ДОЛЖЕН обратиться к лечащему врачу за консультацией. Постановка диагноза реакции гиперчувствительности к абакавиру требует немедленной отмены препарата. Возобновление лечения ЗИАГЕНОМ или другим препаратом, содержащим абакавир (таких как Кивекса, Тризивир), у пациентов, с реакцией гиперчувствительности в анамнезе, строго противопоказано, поскольку в течение нескольких часов после приема препарата возможно повторное развитие реакции в более тяжелой форме, вплоть до угрожающей жизни артериальной гипотонии или летального исхода.**

Если исключить гиперчувствительность к абакавиру нельзя, то во избежание поздней диагностики и для минимизации риска развития угрожающих жизни состояний, абакавир отменяют навсегда, даже если возможен другой диагноз (например, заболевание дыхательных путей и легких, гриппоподобный синдром,

гастроэнтерит или нежелательный эффект других препаратов). Возобновление лечения Зиагеном или иным препаратом, содержащим абакавир (таким как Кивекса, Тризивир), недопустимо, даже если повторное развитие симптомов гиперчувствительности отмечается при возобновлении приема других препаратов, применявшихся вместе с содержащим абакавир лекарственным средством.

В состав упаковки Зиагена должна входить карточка-предупреждение с информацией для пациентов о реакции гиперчувствительности к абакавиру.

### ***Особые указания по лечению после перерыва в терапии препаратом Зиаген***

Вне зависимости от носительства аллеля HLA-B\*5701, если после отмены Зиагена предполагается возобновление лечения данным препаратом, необходимо выяснить причину отмены, и убедиться в том, что у больного не наблюдалось симптомов гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, то лечение Зиагеном или другим препаратом, содержащим абакавир (таким как Кивекса, Тризивир), запрещено.

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

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

Скрининг на носительство аллеля HLA-B\*5701 рекомендуется проводить до повторного назначения абакавира у пациентов с неизвестным HLA-B\*5701-статусом, ранее хорошо переносивших терапию абакавиром. Повторное назначение абакавира пациентам-носителям аллеля HLA-B\*5701 не рекомендовано и может рассматриваться только в исключительных случаях под тщательным медицинским контролем, когда потенциальная польза от лечения препаратом превышает все возможные риски.

### ***Необходимая информация для пациентов***

Врач, назначающий препарат, должен ознакомить пациента со следующей информацией о реакции гиперчувствительности:

- пациент должен быть осведомлен о возможности появления угрожающих жизни симптомов гиперчувствительности и риске летального исхода, а также о повышенном риске реакции гиперчувствительности у носителей аллеля HLA-B\*5701;

- пациента необходимо предупредить, что даже при отсутствии аллеля HLA-B\*5701 может развиваться реакция гиперчувствительности. Таким образом, ВСЕ пациенты при появлении симптомов, которые могут быть обусловлены реакцией гиперчувствительности, должны немедленно обратиться к своему лечащему врачу;
- пациенты с гиперчувствительностью к абакавиру должны быть предупреждены о недопустимости возобновления применения Зиагена или других препаратов, содержащих абакавир (таких как Кивекса, Тризивир) вне зависимости от HLA-B\*5701-статуса;
- во избежание повторного применения Зиагена пациентами, перенесшими реакцию гиперчувствительности, им рекомендуется вернуть оставшиеся таблетки Зиагена или раствор Зиагена для приема внутрь врачу;
- пациенты, по какой-либо причине прервавшие лечение Зиагеном (особенно в связи с возможными нежелательными реакциями или осложнениями лечения), перед возобновлением приема препарата должны обратиться к лечащему врачу;

Каждому пациенту напоминают о необходимости ознакомления с вложенной в упаковку Зиагена карточкой-предупреждением. Кроме того, пациентам напоминают о том, что карточку-предупреждение необходимо вынуть из упаковки и постоянно носить с собой.

### ***Лактоацидоз, гепатомегалия и жировая дистрофия печени:***

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, гепатомегалии и жировой дистрофии печени, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин, принимаемых как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

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

Применение Зиагена и других абакавир-содержащих препаратов у любого пациента требует осторожности, особенно при наличии факторов риска поражения печени. При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксичности (может проявляться гепатомегалией и жировой дистрофией печени, даже в отсутствие выраженного повышения активности aminотрансфераз) лечение Зиагеном необходимо прекратить.

### ***Перераспределение подкожно-жировой клетчатки***

Комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться развитием одного или нескольких из перечисленных симптомов: ожирением, перераспределением подкожного жира с отложением его на туловище, шее («горб буйвола»), значительным уменьшением подкожного жирового слоя на конечностях и лице, генекомастией, повышением концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови.

Все эти симптомы относятся к проявлениям липодистрофии. Один или несколько из этих симптомов могут возникать при лечении любыми ингибиторами протеазы ВИЧ и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Однако риск этих нежелательных реакций зависит от применяемого препарата.

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

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

### ***Синдром восстановления иммунитета***

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных или малосимптомных оппортунистических инфекций на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ), проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

### ***Оппортунистические инфекции***

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

### ***Передача ВИЧ-инфекции***

Проведение антиретровирусной терапии, в том числе Зиагеном, не исключает возможности передачи ВИЧ половым путем или при контакте с инфицированной кровью и поэтому не отменяет необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

### ***Инфаркт миокарда***

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

Тем не менее, с осторожностью следует назначать антиретровирусную терапию, включая препараты, содержащие абакавир, пациентам с возможным риском

возникновения ишемической болезни сердца. Необходимо принятие всех мер для минимализации факторов риска (таких как артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и курение).

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И МЕХАНИЗМАМИ**

Данных о влиянии абакавира на способность управлять автотранспортом и обращаться с механизмами не имеется.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

По 10 таблеток в ПВХ/Al блистере. По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре ниже 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Глаксо Вэллком Оперэйшенс, Великобритания.

**Юридический адрес:** Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom / Глаксо Вэллком Оперэйшенс, Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайори Стрит.

## **УПАКОВАНО**

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА., Польша

**Юридический адрес:** GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka, 189, 60-322, Poznan, Poland/ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА., Польша, г. Познань, 60-322, ул. Грюнвальдска, 189.

## **За дополнительной информацией обращаться:**

121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп.3, эт.5

Бизнес-Парк «Крылатские Холмы»

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