МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Абакавир+Ламивудин

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004209-210317
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название: Абакавир+Ламивудин

Группировочное название: абакавир+ламивудин&

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку

Действующие вещества: абакавира сульфат 702,6 мг (эквивалентно 600 мг абакавира), ламивудин 300 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 40 мг, целлюлоза микрокристаллическая 44,4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7 мг, повидон-К 30 10 мг, тальк 3 мг, магния стеарат 3 мг.

Состав оболочки: повидон-К 30 1,5 мг, гипромеллоза 5 мг, тальк 2 мг, титана диоксид 1,44 мг, краситель «солнечный закат» желтый (Е110) 0,06 мг.

Описание

Таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета. На поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Абакавир и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ 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. Однако, основное противовирусное действие препаратов обусловлено встраиванием монофосфата в цепочку ДНК, что приводит к обрыву репликации. Трифосфаты абакавира и ламивудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клеток хозяина.

Исследование, в ходе которого 20 ВИЧ-инфицированных пациентов принимали абакавир (300 мг два раза в день ежедневно и один раз за 24 часа до взятия материла для проведения анализа), показало, что среднее геометрическое терминального внутриклеточного периода полувыведения карбовира-ТФ при равновесном состоянии составляет 20,6 ч. При этом среднее геометрическое периода полувыведения абакавира из плазмы крови в данном исследовании составило 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 на 27 ВИЧ-инфицированных пациентах. Внутриклеточное содержание карбовир-трифосфата в мононуклеарах периферической крови было выше при приеме абакавира в дозировке 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% и остаточной концентрации – на 18%). У пациентов, принимавших ламивудин 300 мг один раз в день ежедневно, терминальный внутриклеточный период полувыведения ламивудина-ТФ увеличился с 16 до 19 ч, а период полувыведения ламивудина из плазмы крови увеличился с 5 до 7 ч. Исследование показателей фармакокинетики ламивудина, принимаемого в дозе 300 мг 1 раз в день в течение 7 дней по сравнению с приемом ламивудина 150 мг дважды в день в течение 7 дней, проведенное на 60 здоровых добровольцах, показало, что значения $AUC_{24,ss}$ и $C_{max24,ss}$ для внутриклеточной концентрации ламивудин-ТФ в мононуклеарах периферической крови были одинаковы, однако минимальные значения при приеме ламивудина 300 мг 1 раз в день были ниже, чем при приеме ламивудина 150 мг дважды в день.

Вариабельность концентрации метаболитов ламивудина внутри клетки выше, чем в плазме. Эти результаты подтверждаются данными, полученными при приеме 300 мг ламивудина и 600 мг абакавира один раз в день ежедневно (эффективность и безопасность данной комбинации при приеме препаратов один раз в день ежедневно была также подтверждена и в ходе опорного клинического исследования CNA30021).

Фармакодинамические эффекты

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при сочетании последнего с НИОТ ВИЧ диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы (ИП) ВИЧ 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. Эта мутация наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1- инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. Также в исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к действию препарата, если резистентность к ламивудину у этих изолятов разовьется впоследствии. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено.

Абакавир-резистентные изоляты ВИЧ-1 были получены в условиях *in vitro*. Эти изоляты характеризуются определенными генотипическими изменениями в кодонах ОТ (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F).

Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется медленно. Для клинически значимого увеличения ингибирующей концентрации в отношении 50% штаммов IC_{50} (повышение IC_{50} (ингибирующая концентрация в 50 % штаммов) в 8 раз относительно "дикого" штамма вируса) требуются множественные мутации вирусного генома. Резистентные к абакавиру изоляты так же могут обладать пониженной чувствительностью к ламивудину, залцитабину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или диданозину, однако сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину.

Развитие перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином и антиретровирусными препаратами других классов (например: ингибиторами протеаз ВИЧ [ИП] и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ [ННИОТ]) маловероятно. Изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у больных с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующее лечение другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ было неэффективно. Клинические изоляты вируса, имеющие три или более мутации, связанные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ), скорее всего также устойчивы к абакавиру. Перекрестная резистентность, обусловленная M184V мутацией ОТ ВИЧ, ограничена классом нуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных изолятов ВИЧ-1, несущих только M184V мутацию.

Фармакокинетика

Не было выявлено клинически значимых изменений фармакокинетических параметров в связи с приемом комбинированного препарата натощак или вместе с пищей. Это

свидетельствует о том, что препарат Абакавир+Ламивудин можно принимать независимо от приема пищи.

Всасывание

Абакавир и ламивудин быстро и хорошо всасываются после перорального приема. Абсолютная биодоступность абакавира и ламивудина у взрослых при пероральном приеме 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 перорального приема 600 мг абакавира среднее значение пика концентрации в плазме крови (C_{max}) составляет 4,26 мкг/мл, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{∞}) в среднем – 11,95 мкг*ч/мл. После многократного перорального приема ламивудина 300 мг один раз в день в течение семи дней средняя равновесная C_{max} составляет 2,04 мкг/мл, а средняя AUC – 8,87 мкг*ч/мл.

Распределение

В условиях *in vitro* было установлено, что при введении в терапевтических концентрациях абакавир незначительно (около 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин демонстрирует линейное изменение фармакокинетических показателей при использовании терапевтических доз и незначительно связывается с белками плазмы крови (менее 36%). Это указывает на низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что абакавир и ламивудин проникают в центральную нервную систему (ЦНС) и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). Было установлено, что AUC для СМЖ составляет от 30 до 44 % от значения AUC для плазмы крови. Пиковая концентрация абакавира в СМЖ при приеме препарата в дозе 600 мг два раза в день в 9 раз превышает концентрацию абакавира, при которой связывание уменьшается на 50 % (IC_{50}), которая составляет 0,08 м кг/мл или 0,26 мкмоль/л. Среднее отношение концентрации ламивудина в СМЖ к его концентрации в сыворотке спустя 2 и 4 ч после перорального приема препарата составляет примерно 0,12. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, также как и клиническое значение этого явления до настоящего времени не установлены.

Метаболизм

Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени, в неизмененном виде выделяется почками менее 2 % принятой дозы препарата. 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 общей введенной дозы препарата. Указанные метаболиты выводятся почками.

Ламивудин практически не подвергается метаболизму и преимущественно выводится в неизмененном 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 часа. После многократного перорального приема абакавира (300 мг два раза в день) не наблюдается значительного накопления абакавира. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующим выведением метаболитов преимущественно с мочой. В моче обнаруживается приблизительно 83 % принятой дозы абакавира в виде метаболитов и в неизмененном виде. Остальная часть выводится через кишечник.

Период полувыведения ламивудина составляет от 5 до 7 часов. Средний общий клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую часть которого составляет почечный клиренс (более 70 %), осуществляемый путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов.

Особые группы пациентов

Дети

Абакавир быстро и хорошо всасывается в форме таблеток при приеме внутрь у детей. Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателям AUC_{24} приему такой же дозы препарата, разделенному на 2 раза в сутки.

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66%) была ниже и более вариабельна у детей в возрасте до 12 лет. В исследованиях фармакокинетики у детей было продемонстрировано, что при приеме препарата 1 раз в сутки AUC_{24} эквивалентна таковой при приеме препарата 2 раза в сутки при одинаковой суточной дозе.

Нарушения функции печени

Имеются данные о фармакокинетике абакавира и ламивудина, полученные при раздельном применении препаратов. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (Класс А по шкале Чайлд-Пью). В ходе исследования было установлено, что AUC абакавира в среднем увеличилась в 1,89 раза, а период полувыведения - в 1,58 раза. При заболеваниях печени AUC отдельных метаболитов препарата не изменялась. Однако скорость образования и выведения этих метаболитов снизилась.

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени (Класс А по шкале Чайлд-Пью) необходимо уменьшить суточную дозу абакавира. Для лечения таких пациентов следует применять препарат, содержащий только абакавир. Исследований фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (Класс В и С по шкале Чайлд-Пью) не проводилось. Предполагается, что у таких пациентов концентрация абакавира в плазме будет характеризоваться значительной вариабельностью и будет существенно повышенной. В связи с этим, применение препарата Абакавир+Ламивудин противопоказано у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (Класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (Класс В и С по шкале Чайлд-Пью), свидетельствуют о том, что значительных изменений фармакокинетических показателей препарата при нарушении функции печени не происходит.

Нарушения функции почек

Имеются данные о фармакокинетике абакавира и ламивудина, полученные при раздельном применении препаратов. Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени. Примерно 2% абакавира выводится в неизмененном виде почками. Фармакокинетические показатели абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нормальной функцией почек практически не различаются. Исследования показали, что у пациентов с нарушенной функцией почек концентрация (AUC) ламивудина в плазме возрастает за счет снижения клиренса. В связи с необходимостью снижения дозы ламивудина у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин следует назначать монопрепарат ламивудина.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к абакавиру или ламивудину, или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- Печеночная недостаточность легкой степени тяжести (Класс А по шкале Чайлд-Пью) (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования);
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (Класс В и С по шкале Чайлд-Пью) (в связи с отсутствием клинических данных и 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);
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Абакавир+Ламивудин, особенно у пациентов с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска развития заболевания печени и стеатозом печени (включая определенные лекарственные препараты и алкоголь);
- Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Абакавир+Ламивудин у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет);
- При назначении терапии антиретровирусными средствами, включая абакавир, необходимо учитывать существующий риск ишемической болезни сердца.

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

Отсутствуют адекватные и строго контролируемые исследования с участием беременных женщин, безопасность применения абакавира, ламивудина при беременности у человека не установлена. Поэтому во время беременности препарат Абакавир+Ламивудин применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Оценка влияния применения абакавира проведена на основании данных Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных, которые были получены более чем от 2000 женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Доступные данные для человека из Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных не указывают на повышение риска появления значимых врожденных пороков при применении абакавира по сравнению с их фоновой частотой встречаемости.

Оценка влияния применения ламивудина проведена на основании данных Реестра применения антиретровирусных препаратов у беременных, которые были получены более чем от 11000 женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Доступные данные для человека из Реестра применения антиретровирусных препаратов у

беременных не указывают на повышение риска появления значимых врожденных пороков при применении ламивудина по сравнению с их фоновой частотой встречаемости.

Отсутствуют данные по применению препарата Абакавир+Ламивудин во время беременности. Небольшой объем данных у беременных женщин, принимающих комбинацию монокомпонентов абакавира и ламивудина, не свидетельствуют о мальформативной токсичности (более чем 400 исходов воздействия в первом триместре беременности). Большой объем данных в отношении ламивудина (более 3000 исходов воздействия в первом триместре беременности) не свидетельствуют о мальформативной токсичности.

Небольшой объем данных (более 600 исходов воздействия в первом триместре беременности) не свидетельствует о мальформативной токсичности абакавира. На основе упомянутого объема данных мальформативный риск у людей маловероятен.

Ламивудин и абакавир проникают через плаценту. Ламивудин не показал тератогенность у животных, но увеличивал раннюю эмбриональную смертность у кроликов, но не у крыс, при системном воздействии сопоставимом с достигнутым у людей. При применении абакавир показал эмбриофетотоксичность у крыс, но не у кроликов (пониженная масса плода, эмбриональный отек и увеличение числа случаев скелетных изменений/мальформации, ранней внутриутробной смертности и мертворождения). Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в плазме крови, возможно вследствие митохондриальных нарушений, у новорожденных и грудных детей, матери которых во время беременности и в перинатальном периоде принимали НИОТ. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются очень редкие сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях, например, увеличение тонуса мышц. Однако причинно-следственная связь этих нарушений с действием НИОТ во время внутриутробного и перинатального периодов не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку абакавир, ламивудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

В исследовании после повторного перорального приема 150 мг ламивудина 2 раза в сутки (в комбинации с зидовудином 300 мг 2 раза в сутки) или 300 мг ламивудина 2 раза в сутки, ламивудин выделялся в грудное молоко (от 0,5 до 8,2 мкг/мл), в схожих концентрациях ламивудин был найден в сыворотке. В других исследованиях после

повторного перорального приема 150 мг ламивудина 2 раза в сутки (как в комбинации с зидовудином 300 мг, так и в составе препаратов, содержащих зидовудин+ламивудин или абакавир+зидовудин+ламивудин) соотношение концентрации ламивудина в грудном молоке и материнской плазме крови было между 0,6 и 3,3. В исследовании после повторного перорального приема 300 мг абакавира 2 раза в сутки (принимаемого в виде препарата, содержащего абакавир+зидовудин+ламивудин) соотношение концентрации в грудном молоке и материнской плазме крови было равно 0,9. Для перорального приема абакавира 1 раз в сутки фармакокинетические исследования не проводились. Медиана концентрации ламивудина в сыворотке крови у младенцев находилась в диапазоне между 18 и 28 нг/мл и не определялась в одном из исследований (чувствительность анализа — 7 нг/мл). Большинство младенцев (8 из 9) имело неопределяемое содержание абакавира (чувствительность анализа— 16 нг/мл). Содержание внутриклеточного ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активные метаболиты ламивудина и абакавира) у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не измерялось, поэтому клиническое значение измерений сывороточной концентрации исходного соединения неизвестно.

Способ применения и дозы

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

Препарат Абакавир+Ламивудин не следует назначать пациентам с массой тела мене 25 кг в связи с невозможностью коррекции дозы.

Пациентам с массой тела менее 25 кг следует назначать отдельные препараты абакавира и ламивудина.

Препарат Абакавир+Ламивудин можно принимать внутрь независимо от приема пищи.

Комбинированные препараты с фиксированными дозами компонентов не следует применять, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, а также при печеночной недостаточности. В случае прекращения приема препарата Абакавир+Ламивудин или при необходимости коррекции дозы следует назначать в качестве монопрепаратов абакавира или ламивудина. 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 Абакавир+Ламивудин взрослым и детям с массой тела 25 кг и более – 1 таблетка 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Дети с массой тела менее 25 кг

Не рекомендуется применять препарат Абакавир+Ламивудин для лечения детей с массой тела менее 25 кг в связи с отсутствием возможности коррекции дозы. Для подбора

терапии лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению ламивудина и абакавира.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира и ламивудина у пациентов старше 65 лет не изучена.

При лечении пожилых пациентов следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также применение других лекарственных препаратов.

Необходимо соблюдать 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 снижена пропорционально снижению клиренса креатинина. В связи с этим, противопоказано применять препарат Абакавир+Ламивудин 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) требуется уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата Абакавир+Ламивудин следует применять отдельные препараты абакавира и ламивудина. Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (Класс В и С по шкале Чайлд-Пью).

Побочное действие

Поскольку Абакавир+Ламивудин 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 действием активных веществ данного препарата, одновременным использованием других лекарственных препаратов (применяющихся 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* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Многие из представленных нежелательных реакций (тошнота, рвота, диарея, повышение температуры, 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 Абакавир+Ламивудин 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.

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		*Нечасто:* нейтропения, анемия, тромбоцитопения *Очень редко*: истинная эритроцитарная аплазия*
Нарушения со стороны иммунной системы	*Часто*: гиперчувствительность к препарату	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Часто:* анорексия, гиперлактатемия* *Очень редко*: лактоацидоз*	*Очень редко*: лактоацидоз*
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто*: головная боль	*Часто*: головная боль, бессонница *Очень редко*: парестезии, описана периферическая нейропатия (причинно-следственная связь с лечением не установлена) *
Нарушения со стороны органов дыхания		*Часто*: кашель, назальные симптомы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Часто*: тошнота, рвота, диарея *Редко*: панкреатит, однако причинно-следственная связь с приемом абакавира не установлена*	*Часто*: тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея *Редко*: повышение активности сывороточной амилазы, панкреатит (хотя причинно-следственная связь с приемом ламивудина не установлена)*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		*Нечасто*: временное повышение биохимических показателей функции печени (АСТ, АЛТ) *Редко:* гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Часто*: сыпь (без системных симптомов) *	*Часто*: сыпь, алопеция* *Редко:* ангионевротический

	Очень редко: экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз*	отек
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Часто:* повышение температуры тела, сонливость, чувство усталости	*Часто*: чувство усталости, недомогание, повышение температуры тела
*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани**		*Часто:* артралгия, поражения мышц* *Редко*: рабдомиолиз*

**нежелательные реакции, описанные в клинических исследованиях.*

В очень редких случаях при применении препарата Абакавир+Ламивудин могут возникнуть мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. При их возникновении необходимо отменить препарат Абакавир+Ламивудин.

Дети

Данные по безопасности, подтверждающие однократное дозирование комбинированного препарата у детей, были получены в исследовании ARROW (COL105677), в котором 669 детей, инфицированных ВИЧ-1, получали абакавир и ламивудин 1 или 2 раза в сутки. В данной группе 104 ребенка, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела не менее 25 кг получали абакавир и ламивудин в составе комбинированного препарата 1 или 2 раза в сутки. Не было выявлено никаких дополнительных сигналов по безопасности у детей, принимавших препарат 1 или 2 раза в сутки по сравнению с взрослыми.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

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, встречающиеся 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 или 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,** изъязвления 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: **головная боль**, парестезия.

Нарушения со стороны системы 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, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышение температуры тела, чувство усталости, недомогание, отек, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия.

Возобновление приема препарата Абакавир+Ламивудин после РГЧ на абакавир приводит к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает более тяжело, чем первая, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. В редких случаях реакции также возникают при возобновлении приема абакавира после его отмены, вызванной появлением всего одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше), и в очень редких случаях эта реакция возникает 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 смотрите в разделе «Особые указания».

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

Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у пациентов с ВИЧ, включая уменьшение подкожно-жирового слоя па лице и конечностях, увеличение внутрибрюшного и висцерального жира, увеличение молочных желез и дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»).

Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с 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 резидуальные оппортунистические инфекции. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), происходящих в условиях иммунной реактивации, однако представленные сроки проявления заболевания являются более разнообразными, и эти явления могут произойти через много месяцев после начала терапии.

Были 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

Симптомы острой передозировки абакавира и ламивудина соответствуют симптомам, перечисленным 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, лечение передозировки должно включать непрерывный гемодиализ (хотя исследований с целью изучения возможностей гемодиализа при передозировке препарата не проводилось). В настоящее время не известно, способствуют ли перитонеальный диализ и гемодиализ выведению из организма абакавира.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Спектр взаимодействий препарата Абакавир+Ламивудин обусловлен характером взаимодействий абакавира и ламивудина, среди которых на сегодняшний день не выявлено клинически значимых. Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются ферментами системы цитохрома Р450 (например: изоферменты CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6) и не оказывают ингибирующего или индуцирующего действия на эту ферментную систему. Поэтому вероятность взаимодействия препарата с антиретровирусными препаратами из классов ННИОТ и ИП, и другими лекарственными

средствами, метаболизм которых происходит при участии основных ферментов системы цитохрома Р450, мала.

Абакавир метаболизируется УДФ–глюкуронилтрансферазой и алкогольдегидрогеназой.

Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низка, так как он мало метаболизируется, плохо связывается с белками плазмы крови и выводится почти исключительно почками. Ламивудин выводится, главным образом, посредством активной канальцевой секреции с помощью транспортеров органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными препаратами, особенно в тех случаях, когда почки являются основным путем выведения препаратов.

Лекарственные взаимодействия, обусловленные наличием абакавира

Триметоприм/сульфаметаксозол

Взаимодействие не изучено. Невозможно корректировать дозу, если у пациента есть почечная недостаточность.

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 расцениваются как клинически значимые. Абакавир не оказывает влияния на метаболизм этанола.

Метадон

В исследовании фармакокинетики препаратов при одновременном приеме абакавира (в дозе 600 мг два раза в день) и метадона (от 40 мг до 90 мг 1 раз в сутки) 14 дней отмечалось уменьшение C_{max} абакавира на 35 % и уменьшение T_{max} на один час, однако AUC осталась неизменной. Изменения фармакокинетики абакавира не были признаны клинически значимыми. В данном исследовании абакавир повышал средний общий клиренс метадона на 22 %. Это изменение не было признано клинически значимым у большинства пациентов, однако иногда может возникать необходимость в коррекции дозы метадона. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Абакавир+Ламивудин.

Диданозин

Взаимодействие не изучено. Не требуется коррекция дозы.

Зидовудин

Взаимодействие не изучено. Не требуется коррекция дозы.

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. Не требуется коррекция дозы.

*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 рибавирина. Требуется осторожность при совместном применении данных лекарственных препаратов.

Фенобарбитал

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

Фенитоин

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

Лекарственные взаимодействия, обусловленные наличием ламивудина

Триметоприм/сульфаметаксозол

Прием триметоприма/сульфаметаксозола 160мг/800мг (ко-тримоксазол) один раз в день 5 дней и ламивудина 300 мг один раз в день вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40%, что обусловлено наличием триметоприма. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекции дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма и сульфаметаксозола. Триметоприм: AUC без изменений; сульфаметаксозол: AUC без изменений. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемого для лечения пневмонии (вызванной *Pneumocystis carinii*) и токсоплазмоза, не изучено и следует избегать.

Залцитабин

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном приеме этих препаратов. В связи с этим не рекомендуется принимать препарат Абакавир+Ламивудин в сочетании с залцитабином.

Эмтрицитабин

При одновременном применении ламивудин может замедлять внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм развития резистентности и к

ламивудину, и к эмтрицитабину связан с мутацией в одном и том же кодоне гена обратной транскриптазы (M184V), и поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

Диданозин

Взаимодействие не изучено. Не требуется коррекция дозы.

Зидовудин

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

Рифампицин

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Циметидин

Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие не ожидается. Циметидин частично выводится посредством почечной органической катионной транспортной системы. Не требуется коррекция дозы.

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 взаимодействие между ламивудином и кладрибином.

Таким образом, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

*Ретиноидные соединения (*например, изотретиноин)

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Метадон

Взаимодействие не изучено. Не требуется коррекция дозы препарата Абакавир+Ламивудин. Для большинства пациентов коррекции дозы метадона не требуется, в редких случаях может потребоваться перетитрование.

Особые указания

В данном разделе содержатся указания, касающиеся абакавира и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к фиксированной комбинации доз абакавира и ламивудина (препарат Абакавир+Ламивудин).

Гиперчувствительность к абакавиру

Применение абакавира связано с риском развития РГЧ, характеризующейся появлением повышения температуры тела и/или сыпи и другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ может угрожать жизни и, в редких случаях, когда не назначают соответствующее лечение, 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. Однако РГЧ на абакавир с меньшей частотой были отмечены у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.

Следует придерживаться следующих правил:

- Следует провести исследование на наличие аллеля HLA-B*5701 до начала терапии препаратом Абакавир+Ламивудин и также до возобновления терапии препаратом Абакавир+Ламивудин у пациентов с неизвестным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.
- Не рекомендовано применение препарата Абакавир+Ламивудин у пациентов с аллелем HLA -B*5701 или у пациентов, у которых была заподозрена РГЧ во время применения любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир независимо от статуса в отношении HLA -B*5701.
- Каждому пациенту следует напомнить о том, что необходимо ознакомиться с инструкцией по применению, вложенной в упаковку препарата Абакавир+Ламивудин.
- У всех пациентов, получающих терапию препаратом Абакавир+Ламивудин, клинический диагноз подозреваемой РГЧ должен оставаться основой для принятия клинического решения.
- При подозрении на РГЧ терапия препаратом Абакавир+Ламивудин должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Абакавир+Ламивудин после возникновения РГЧ может привести к угрожающей жизни реакции.
- Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинформировать о необходимости передачи оставшихся таблеток препарата Абакавир+Ламивудин лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир после подозреваемой РГЧ на абакавир, может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов, которые могут включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть.
- При рассмотрении вопроса о возобновлении терапии абакавиром после

прекращения лечения любым содержащим абакавир препаратом по любой причине должна быть установлена причина прекращения терапии вне зависимости от носительства пациентом аллеля HLA -B*5701. Если РГЧ не может быть исключена, нельзя возобновлять применение препарата Абакавир+Ламивудин или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.

- Если РГЧ исключена, возможно возобновление терапии препаратом Абакавир+Ламивудин. В редких случаях у пациентов, прекративших применение абакавира по причинам, отличным от симптомов РГЧ, также отмечалось развитие угрожающих жизни реакций в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром (см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»). Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития РГЧ при возобновлении терапии препаратом Абакавир+Ламивудин или другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, и о том, что возобновление терапии препаратом Абакавир+Ламивудин или другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, должно осуществляться только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

Клиническая картина РГЧ на абакавир

РГЧ на абакавир были хорошо изучены в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появляются в течение первых 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 реакции РГЧ на абакавир включают повышение температуры тела и/или сыпь, как часть синдрома. Другие признаки и симптомы, которые отмечают как проявление РГЧ на абакавир, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, что может привести к неправильной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита (см. разделы «Побочное действие», «Описание отдельных нежелательных реакций»). При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие АРТ аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов, включая абакавир, ламивудин или их комбинации. Подобные явления отмечались, главным образом, у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боли 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 Абакавир+Ламивудин, в особенности пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая определенные лекарственные препараты и алкоголь).

Пациенты с коинфекцией гепатита С и пациенты, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут составлять группу особого риска. Применение препарата следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствии значительного повышения активности аминотрансфераз) в условиях симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии либо при быстром повышении активностей аминотрансфераз.

Липодистрофия

У некоторых пациентов, получающих комбинированную АРТ, может наблюдаться перераспределение и/или накопление подкожно-жировой клетчатки, включая ожирение по центральному типу, дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови, как по отдельности, так и совместно.

Хотя все препараты из классов ИП и НИОТ могут вызывать одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию: например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность АРТ играют важную, возможно синергичную роль в развитии данного осложнения.

Отдаленные последствия этих нежелательных явлений пока неизвестны.

Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения подкожно-жировой клетчатки. Необходимо внимательно следить за

концентрацией липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала 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.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Абакавир+Ламивудин 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 ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача ВИЧ-инфекции

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе препаратом Абакавир+Ламивудин, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или контаминации крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Инфаркт миокарда

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

позволяют однозначно определить связь терапии абакавиром с риском инфаркта миокарда.

Тем не менее, с осторожностью следует назначать АРТ, включая препараты, содержащие абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ишемической болезни сердца. Необходимо принятие всех мер для минимизации факторов риска (таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение).

Панкреатит

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

Заболевания почек

Препарат Абакавир+Ламивудин не должен назначаться пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Абакавир+Ламивудин не была установлена у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Абакавир+Ламивудин не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции печени.

У пациентов с изначально присутствующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений со стороны функции печени при комбинированной АРТ. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С

Клинические исследования и данные пострегистрационного наблюдения по применению ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. Вследствие этого у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В при отмене препарата Абакавир+Ламивудин следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять маркеры репликации вируса гепатита В.

В связи с тем, что абакавир и рибавирин имеют одинаковые пути фосфорилирования, предполагается взаимодействие между этими веществами, которое может привести к уменьшению внутриклеточного фосфорилирования метаболитов рибавирина и потенциально ведет к уменьшению вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа у коинфицированных гепатитом С ВИЧ- инфицированных пациентов, получавших терапию пегилированным интерфероном и рибавирином.

Опубликованы противоречивые данные по одновременному применению абакавира и рибавирина. По некоторым данным предполагается, что ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие абакавирсодержащие препараты, могут иметь риск низкой частоты ответа на противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме данных препаратов.

Митохондриальная дисфункция

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриутробно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были 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, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти 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 встречались 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: была зарегистрирована высокая частота развития вирусологической неудачи и устойчивости на раннем этапе при совместном приеме абакавира и ламивудина с тенофовира дизопроксила фумаратом при режиме дозирования 1 раз в сутки.

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

Препарат Абакавир + Ламивудин не следует принимать совместно с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, либо лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.

Комбинация ламивудина и кладрибина не рекомендована.

Препарат Абакавир+Ламивудин содержит краситель «солнечный закат» желтый, который может вызвать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований влияния ламивудина на способность управлять транспортными средствами или механизмами не проводилось. Кроме того, негативное влияние на такие виды деятельности нельзя прогнозировать, исходя из фармакологии данных лекарственных препаратов. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами или механизмами следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата Абакавир+Ламивудин.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг + 300 мг.

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и ПВХ пленки янтарного цвета. По 1, 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 100, 500 или 1000 таблеток в полиэтиленовый пакет. По 1 пакету в банку из ПЭВП с силикагелем, запаянную алюминиевой фольгой с полиэтиленовым покрытием, с навинчиваемой крышкой. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющуюся. По 1, 6, 12 или 24 банки вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – коробку из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ производитель:

Лок-Бета Фармасьютикалз (И) Пвт. Лтд., Индия

Юридический адрес: 324, Карпорат Центр, Нирмал Лаифстайл, Л.Б.Ш. Марг, Мулунд (з), Мумбай 400080, Индия.

Адрес места производства: участок № 65, 66, 67, Фаза-II, Атгаон Индустриал Комплекс, Атгаон, Тал-Шахапур, г. Тхане 421601, Штат Махараштра, Индия.

Для направления претензий потребителей:

Представительство Лок-Бета Фармасьютикалз (И) Пвт. Лтд.

119119, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 42, к. 2, офис 2137,

тел.: +7-(495)-930-48-51.

Глава Представительства
Лок-Бета Фармасьютикалз (И) Пвт. Лтд. Джайант Каушик