ЛП-N=(003494)-(РГ-RU) от 26.10.2023
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 N= 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Думива, 600 мг + 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: абакавир + ламивудин
Каждая таблетка содержит 600 мг абакавира (в виде сульфата) и 300 мг ламивудина.
Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (Е110), натрий (см. раздел 4.4.).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с фаской с двух сторон. На одной стороне выдавлена надпись «M157», гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1.Показания к применению

Думива показан к применению у взрослых и детей с массой тела не менее 25 кг для лечения ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

4.2.Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная доза препарата Думива – 1 таблетка один раз в сутки.
Препарат Думива представляет собой комбинацию фиксированных доз действующих веществ в одной таблетке, и его не следует применять в случаях, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин. В случае прекращения приема препарата Думива или при необходимости коррекции дозы следует назначать монопрепараты абакавира или ламивудина. В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с официальной информацией по медицинскому применению указанных лекарственных препаратов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира и ламивудина у пациентов старше 65 лет не изучена. При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также применение других лекарственных препаратов. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата Думива в данной возрастной группе по причине связанных с возрастом изменений, таких как снижение функции почек и изменение параметров крови.

Пациенты с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В то время как у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы абакавира не требуется, доза ламивудина должна быть уменьшена вследствие снижения клиренса креатинина. В связи с этим применение препарата Думива не рекомендуется при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) может потребоваться уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата Думива, у таких пациентов применение препарата не рекомендуется, и при необходимости следует применять отдельные препараты абакавира и ламивудина (см. разделы 4.4 и 5.2).
Препарат Думива не рекомендуется пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Дети с массой тела не менее 25 кг

Режим дозирования аналогичен режиму дозирования для взрослых.

Дети с массой тела менее 25 кг

Препарат Думива не следует назначать пациентам с массой тела менее 25 кг в связи с невозможностью коррекции дозы.
Пациентам с массой тела менее 25 кг следует назначать отдельные препараты абакавира и ламивудина.
Для подбора терапии лечащим врачам рекомендуется обратиться к официальной информации по медицинскому применению препаратов ламивудина и абакавира.

Способ применения

Внутрь.
Препарат Думива можно принимать независимо от приема пищи.

4.3.Противопоказания

- Гиперчувствительность к абакавиру, ламивудину или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4.Особые указания и меры предосторожности при применении

В данном разделе содержатся особые указания относительно применения абакавира и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к комбинированному препарату Думива.

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

Реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.8)
Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся повышением температуры тела и/или появлением сыпи и другими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ наблюдались при применении абакавира, некоторые из них представляли угрозу для жизни и в редких случаях приводили к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения.
Риск развития РГЧ при применении абакавира значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Вместе с тем, РГЧ к абакавиру наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.
Следует придерживаться следующих правил:
• Статус в отношении HLA-B*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии.
• Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Думива у пациентов с положительным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, у которых ранее была заподозрена РГЧ к абакавиру во время терапии с применением абакавира.
• При подозрении на РГЧ **терапия препаратом Думива должна быть немедленно прекращена**, даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
• После прекращения лечения препаратом Думива по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Думива или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.**
• Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ, как правило, протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход.
• Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости передачи оставшихся таблеток препарата Думива лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.
Клиническая картина РГЧ к абакавиру
РГЧ к абакавиру хорошо изучены в рамках клинических исследований и во время последующего пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появляются в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции — 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут развиваться в любой момент времени проведения терапии.**
Практически все РГЧ к абакавиру включают повышение температуры тела и/или сыпь. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита.**
При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.
В редких случаях у пациентов, прекративших прием абакавира по иным причинам, не связанным с симптомами РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов следует проводить только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

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

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются симптомы нарушения пищеварения (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, потеря аппетита,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
01.24.10.2023 № 21280
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

стремительная необъяснимая потеря массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

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

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы крови. Эти изменения могут быть в какой-то степени связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Контроль концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Панкреатит

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

Риск вирусологической неудачи

Тройная нуклеозидная терапия.

Зарегистрирована высокая частота развития вирусологической неудачи и резистентности на раннем этапе при совместном приеме абакавира и ламивудина с тенофовира дизопроксила фумаратом при режиме дозирования один раз в сутки.

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

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Думива не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Думива не рекомендуется пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (см. разделы 4.2 и 5.2).

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

Пациенты с коинфекцией вирусом хронического гепатита В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску развития серьезных и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

противовирусной терапии по поводу гепатита В или С следует обратиться к соответствующим официальным информациям по медицинскому применению для этих лекарственных препаратов.

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

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

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом это относится к схемам лечения, содержащим зидовудин. Основные нежелательные реакции включали гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции, как правило, являются транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (увеличение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Синдром восстановления иммунитета

На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния и усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (также известна как пневмоцистная пневмония). Появление любых симптомов воспаления требует обследования и, при необходимости, лечения.

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

Остеонекроз

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

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что применение препарата Думива или любой другой антиретровирусной терапии не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможности развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21250
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования продемонстрировали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и применением абакавира. В них принимали участие в основном пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное количество случаев инфаркта миокарда и не позволяют исключить незначительное повышение риска его возникновения. В целом, доступные данные, полученные от наблюдаемых когорт и в ходе рандомизированных исследований, несколько противоречивы, и таким образом не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. На сегодняшний день не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное увеличение риска. При назначении препарата Думива следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Лекарственные взаимодействия

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

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Думива содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (2,94 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрий.

4.5.Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Поскольку препарат Думива содержит абакавир и ламивудин, он может вступать в любые лекарственные взаимодействия, характерные для каждого из этих компонентов по отдельности. В ходе клинических исследований не были выявлены клинически значимые взаимодействия между абакавиром и ламивудином.

Абакавир метаболизируется ферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ) и алкогольдегидрогеназой. Одновременное применение индукторов или ингибиторов ферментов УДФ-ГТ, либо соединений, которые выводятся с участием алкогольдегидрогеназы, может повлиять на экспозицию абакавира. Ламивудин выводится из организма почками посредством активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов (ОСТ); совместное применение ламивудина с ингибиторами ОСТ может увеличить экспозицию ламивудина.

Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются изоферментами системы цитохрома Р450 (например, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не оказывают ингибирующее или индуцирующее влияние на данную ферментную систему. Ламивудин не ингибирует изоферменты цитохрома Р450. Абакавир характеризуется ограниченной способностью к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4; в исследованиях *in vitro* для него также показано отсутствие способности ингибировать изоферменты (CYP2C9 или CYP2D6). Исследования *in vitro* показали, что абакавир потенциально способен ингибировать цитохром Р450 1А1 (CYP1A1). Таким образом, взаимодействие абакавира и ламивудина с антиретровирусными препаратами классов ИП и ННИОТ, а также другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных ферментов системы цитохрома Р450, маловероятно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21280
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Думива не следует применять одновременно с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин (см. раздел 4.4).

Представленный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако в нем отражены типичные представители исследованных классов лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты по областям применения	**Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%) (возможный механизм)**	**Рекомендации относительно совместного применения**
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется
Диданозин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Зидовудин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	
Зидовудин + ламивудин Зидовудин в дозе 300 мг однократно Ламивудин в дозе 150 мг однократно	Ламивудин: AUC↔ Зидовудин: AUC↔	
Эмтрицитабин + ламивудин	-	Препарат Думива не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, например, эмтрицитабином, в связи с его сходством с данными препаратами.
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Триметоприм+ сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы препарата Думива не требуется. В случаях, когда одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистная пневмония), и токсоплазмоза не изучено, и его следует избегать.
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + ламивудин (160 мг + 800 мг один раз в сутки в течение 5 суток +300 мг однократно)	Ламивудин: AUC ↑ 40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование системы транспорта органических катионов)	
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное Уменьшение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Рифампицин +	Взаимодействие не изучено.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ламивудин		
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное уменьшение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ - ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Фенобарбитал + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Фенитоин + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное уменьшение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо контролировать концентрацию фенитоина.
Фенитоин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ Н2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)		
Ранитидин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется
Ранитидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов только частично.	
Циметидин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется.
Циметидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов только частично.	
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кладрибин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к возможному риску потери эффективности кладрибина в случае их комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые	Таким образом одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином.	
ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метадон + абакавир (от 40 мг до 90 мг один раз в сутки в течение 14 суток +600 мг однократно, затем 600 мг два раза в сутки в течение 14 суток)	Абакавир: AUC ↔ C_{max} ↓35% Метадон: CL/F ↑ 22 %	Коррекция дозы препарата Думива не требуется. Для большинства пациентов необходимость в коррекции дозы метадона маловероятна; в отдельных случаях может потребоваться повторное титрование дозы метадона.
Метадон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
РЕТИНОИДЫ		
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин) + абакавир	Взаимодействие не изучено. Существует вероятность взаимодействия в связи с общим путем выведения с участием алкогольдегидрогеназы.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин) + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Исследования взаимодействия не проводились.		
ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Этанол + абакавир (0,7 г/кг однократно + 600 мг однократно)	Абакавир: AUC↑41% Этанол: AUC↔ (ингибирование алкогольдегидрогеназы)	Коррекция дозы не требуется.
Этанол + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) + ламивудин	Ламивудин в форме раствора для приема внутрь, 300 мг, однократно Ламивудин: AUC ↓14%, 32%, 36% C_{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата Думива и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол либо другие многоатомные спирты или моносахаридные спирты, обладающие осмотическими свойствами (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2021 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

		этих препаратов.
Риоцигуат+[абакавир+долутегравир+ламивудин] (0,5 мг однократно+[600 мг+50 мг+300 мг] один раз в сутки)	Абакавир ингибирует CYP1A1 *in vitro*. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих комбинацию фиксированных доз абакавир+долутегравир+ламивудин, при одновременном однократном применении риоцигуата значение $AUC_{(0-\infty)}$ риоцигуата примерно в три раза превышало значения $AUC_{(0-\infty)}$ риоцигуата, полученные исторически у здоровых добровольцев.	Может потребоваться снижение дозы риоцигуата; рекомендации по подбору дозы см. в инструкции по медицинскому применению риоцигуата.

Сокращения: ↑= увеличение;↓= уменьшение; ↔ = нет существенных изменений; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; CL/F = кажущийся общий клиренс.

Дети

Исследования по оценке лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6.Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде (см. раздел 4.4).

Лактация

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

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

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

Фертильность

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

4.7.Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8.Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время применения данной комбинации, соответствовали известным профилям безопасности абакавира и ламивудина при применении в виде монопрепаратов. Для многих из этих нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с одним из действующих веществ препарата, одновременным использованием широкого спектра других лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекций, или же они являются проявлением основного заболевания.

Многие из нежелательных реакций, представленных в таблице ниже (тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, вялость, сыпь), часто возникают у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому пациентов с любым из этих симптомов следует тщательно обследовать для подтверждения развития гиперчувствительности (см. раздел 4.4).

Были зарегистрированы очень редкие случаи мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, для которых гиперчувствительность к абакавиру не может быть исключена. В таких случаях следует прекратить применение лекарственных препаратов, содержащих абакавир, без возможности возобновления.

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательные реакции, связанные с приемом абакавира или ламивудина, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥ 1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестная (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	**Абакавир**	**Ламивудин**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	*Нечасто:* нейтропения (иногда серьезная), анемия (иногда серьезная), тромбоцитопения *Очень редко:* истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	*Часто:* гиперчувствительность	-
Нарушения метаболизма и питания	*Часто:* анорексия *Очень редко:* лактоацидоз	*Очень редко:* лактоацидоз
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто:* головная боль	*Часто:* головная боль, бессонница *Очень редко*: описаны случаи развития периферической нейропатии (или парестезии)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	*Часто:* кашель, назальные симптомы
Желудочно-кишечные нарушения	*Часто*: тошнота, рвота, диарея *Редко*: описаны случаи развития панкреатита, однако причинно-следственная связь с приемом абакавира не установлена	*Часто:* тошнота, рвота, боль или спазмы в животе, диарея. *Редко:* повышение активности сывороточной амилазы. Описаны случаи развития панкреатита

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21200
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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) *Очень редко:* мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	*Часто:* сыпь, алопеция *Редко:* ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	-	*Часто:* артралгия, поражения мышц *Редко:* рабдомиолиз
Общие нарушения и реакции в месте введения	*Часто:* повышение температуры тела, вялось, чувство усталости	*Часто:* чувство усталости, недомогание, повышение температуры тела

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность к абакавиру

Признаки и симптомы этой реакции гиперчувствительности (РГЧ) приведены ниже. Данные признаки и симптомы были выявлены во время клинических исследований или при пострегистрационном наблюдении. Симптомы и признаки, зарегистрированные **не менее чем у 10 % пациентов** с РГЧ, выделены полужирным шрифтом.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная).

Желудочно-кишечные нарушения:

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы/ психики:

головная боль, парестезия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

лимфопения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

повышение биохимических показателей функции печени, гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

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

Симптомы, связанные с данной РГЧ, усиливаются при продолжении терапии и могут быть угрожающими жизни, а также в редких случаях приводили к летальному исходу.

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

Метаболические показатели

Во время антиретровирусной терапии (АРТ) может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной АРТ (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Остеонекроз

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на поздней стадии ВИЧ-инфекции либо при длительной кАРТ. Частота возникновения данного явления неизвестна (см. раздел 4.4).

Дети

Данные по безопасности в поддержку применения препарата комбинации абакавир+ламивудин у детей один раз в сутки были получены в исследовании ARROW (COL105677), в котором 669 детей, инфицированных ВИЧ-1 (в возрасте от 12 месяцев до 17 лет включительно), получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. В данной группе 104 ребенка, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела не менее 25 кг, получали абакавир и ламивудин в составе комбинации один раз в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У детей, принимавших комбинацию один или два раза в сутки, не было выявлено дополнительных проблем, связанных с безопасностью, по сравнению со взрослыми.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, д. 13
Телефон: +7 (717) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Интернет-сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория
Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж
Телефон/факс: +375 17 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт: www.rceth.by

4.9.Передозировка

Симптомы

Не выявлены специфические симптомы или признаки острой передозировки абакавиром и ламивудином, кроме перечисленных в разделе 4.8.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.1.Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации

Код АТХ: J05AR02

Механизм действия

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

В исследовании с участием 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших абакавир в дозе 300 мг два раза в сутки и один раз в дозе 300 мг за 24 часа до взятия образца для проведения анализа, среднее геометрическое конечного внутриклеточного периода полувыведения карбовира-ТФ в равновесном состоянии составило 20,6 ч. При этом среднее геометрическое периода полувыведения абакавира из плазмы крови в данном исследовании составило 2,6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели абакавира при применении в дозе 600 мг один раз в сутки сравнивали с таковыми при применении абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки в перекрестном клиническом исследовании с участием 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки по сравнению с применением абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время» в равновесном состоянии за 24 ч ($AUC_{24,ss}$) выше на 32 %, максимальная суточная концентрация в равновесном состоянии ($C_{max\ 24,ss}$) выше на 99 % и остаточная концентрация выше на 18 %). У пациентов, принимавших ламивудин в дозе 300 мг один раз в сутки, конечный внутриклеточный период полувыведения ламивудина-ТФ составлял 16-19 ч, в то время как период полувыведения из плазмы крови составлял 18-19 ч. Перекрестное исследование равновесных показателей фармакокинетики ламивудина, принимаемого в дозе 300 мг один раз в сутки в течение 7 дней, по сравнению с применением ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 7 дней, проведенное с участием 60 здоровых добровольцев, показало, что значения $AUC_{24,ss}$ и $C_{max\ 24,ss}$ для внутриклеточной концентрации ламивудина-ТФ в мононуклеарах периферической крови были одинаковы, однако остаточная концентрация при применении ламивудина в дозе 300 мг один раз в сутки была ниже, чем при применении ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки. Межсубъектная вариабельность концентрации ламивудина-ТФ внутри клетки была выше, чем вариабельность остаточной концентрации ламивудина в плазме крови. Эти данные подтверждают возможность применения 300 мг ламивудина и 600 мг абакавира один раз в сутки для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Эффективность и безопасность данной комбинации при приеме один раз в сутки была также подтверждена и в ходе базового клинического исследования CNA30021.

Фармакодинамические эффекты

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

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

Маловероятно, что клинические штаммы вируса, имеющие 3 или более мутации, связанные с резистентностью к НИОТ, будут чувствительны к абакавиру. Перекрестная резистентность, обусловленная M184V мутацией ОТ, ограничена антиретровирусными препаратами класса нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1, несущих только M184V мутацию.

5.2.Фармакокинетические свойства

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

Фармакокинетические свойства ламивудина и абакавира описаны ниже.

Абсорбция

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

Распределение

Исследования показали, что при внутривенном введении средний кажущийся объем распределения абакавира и ламивудина составляет 0,8 и 1,3 л/кг соответственно. В исследованиях *in vitro* установлено, что при введении в терапевтических концентрациях абакавир слабо или умеренно (~

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

49 %) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин характеризуется линейным изменением фармакокинетических показателей при применении в терапевтических дозах и слабо связывается с белками плазмы крови (менее 36 %). Это указывает на низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами путем вытеснения их из связи с белками плазмы.

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Период полувыведения ламивудина составляет от 18 до 19 ч. Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую его часть составляет почечный клиренс (более 70 %), осуществляемый через систему транспорта органических катионов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени, вероятно, потребуется уменьшение дозы абакавира. Поэтому для лечения таких пациентов следует применять монопрепарат абакавира. Применение препарата Думива у таких пациентов не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Имеются данные по фармакокинетике абакавира и ламивудина, полученные при их применении в виде отдельных препаратов. Абакавир метаболизируется главным образом в печени, примерно 2 % абакавира выводится в неизмененном виде почками. Фармакокинетические показатели абакавира у пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек и у пациентов с нормальной функцией почек практически не различаются. Исследования показали, что у пациентов с нарушенной функцией почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) возрастает за счет снижения клиренса. В связи с необходимостью снижения дозы ламивудина у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, таким пациентам следует назначать монопрепарат ламивудина. Применение препарата Думива у таких пациентов не рекомендуется.

Дети

Абакавир быстро и хорошо всасывается при применении у детей в форме таблеток и раствора для приема внутрь. Продемонстрировано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова для обеих лекарственных форм при одинаковой дозировке. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, достигается такая же экспозиция абакавира в плазме крови, как и у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови выше, чем у детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг. Фармакокинетические исследования с участием детей показали, что применение абакавира 1 раз в сутки эквивалентно по показателю AUC_{24} применению такой же общей суточной дозы препарата, содержащего абакавир, разделенной на 2 приема, как для раствора для приема внутрь, так и для таблеток.

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66 %) была ниже и более вариабельна у детей в возрасте до 12 лет. У детей при применении ламивудина в форме таблеток достигаются более высокие значения AUC_{∞} и C_{max} ламивудина в плазме крови, чем при применении в форме раствора для приема внутрь. У детей, получающих ламивудин в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови находится в диапазоне значений, наблюдаемых у взрослых. У детей, получающих ламивудин в форме таблеток для приема внутрь в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования, достигается более высокая экспозиция ламивудина в плазме крови, чем у детей, получающих раствор для приема внутрь, в связи с применением более высоких доз в мг/кг и более высокой биодоступностью при приеме таблеток. В исследованиях фармакокинетики с участием детей продемонстрировано, что при приеме ламивудина 1 раз в сутки AUC_{24} эквивалентна таковой при приеме ламивудина два раза в сутки при одинаковой общей суточной дозе как для раствора для приема внутрь, так и для таблеток.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1.Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки
Микрокристаллическая целлюлоза (RQ 102)
Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus KG-1000)
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200 Pharma)
Пленочная оболочка
Опадрай Желтый 13В92524
Состав пленочной оболочки:
Гипромеллоза (6 мПа-с/HPMC 2910)
Титана диоксид
Макрогол (ПЭГ 400)
Железа оксид желтый
Полисорбат 80
Лак алюминиевый на основе красителя солнечный закат желтый (FD&C Yellow # 6)

6.2.Несовместимость

Не применимо.

6.3.Срок годности (Срок хранения)

4 года.

6.4.Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5.Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с защитной пленкой из фольги под завинчивающейся крышкой.
1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6.Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Майлан Лабораториз Лимитед,

Участок № 564/A/22, Роуд № 92, Джубили Хиллс, Хайдарабад-500096, Телангана.

Тел.: 040 -3086 6666

Адрес эл. почты: communications.inem@mylan.com

7.1.Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Майлан Фарма»

125315, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Аэропорт, пр-кт Ленинградский,

д. 72, к. 4.

Тел.: +7 (495) 130-05-50

Факс: +7 (495) 130-05-51

Адрес электронной почты: ru.info@viatris.com

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.10.2023 № 21260
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ИП «Имиров Н.Ж.»

050057, г. Алматы, ул. Бухар Жырау, 75, кв. 7

Телефон: +7 708 972 27 97; +7 727 972 27 97

Адрес электронной почты: infosafety.cis@viatris.com

Республика Беларусь

220025, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Курганная 2, кв.14

Телефон: +37 5293564228

Адрес электронной почты: by.pv@cratia.ua; infosafety.cis@viatris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Думива доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: http://eec.eaeunion.org/.