ЛП-№(000844)-(РГ-RU) от 27.05.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алагет, 600 мг + 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: абакавир + ламивудин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мг абакавира (в виде сульфата) и 300 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, овальной формы. На поперечном разрезе таблетки белого или почти белого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Алагет 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 – 1 таблетка один раз в сутки.

Препарат Алагет представляет собой фиксированную комбинацию 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 Алагет или при необходимости коррекции дозы следует назначать монопрепараты абакавира и ламивудина. В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

*Пациенты с нарушением функции почек*

В то время как у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы абакавира не требуется, доза ламивудина должна быть снижена пропорционально снижению клиренса креатинина. В связи с этим применение препарата Алагет 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 комбинированного препарата Алагет, у таких пациентов применение препарата Алагет не рекомендуется, и при необходимости следует применять отдельные препараты абакавира и ламивудина (см. разделы 4.4 и 5.2). Препарат Алагет 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 массой тела не менее 25 кг*

Режим дозирования совпадает с режимом дозирования у взрослых.

*Дети с массой тела до 25 кг*

Препарат Алагет не следует назначать детям 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 инструкциям по применению препаратов ламивудина и абакавира.

Способ применения

Препарат Алагет можно принимать независимо от приема пищи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**4.3. Противопоказания**

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

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

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

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии (АРТ) 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. также раздел 4.8)

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся повышением температуры тела и/или появлением сыпи и другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ 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 повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Вместе с тем, РГЧ к абакавиру также наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

*Следует придерживаться следующих правил:*

- Статус в отношении аллеля HLA-B*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии.
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Алагет 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 Алагет должна быть немедленно прекращена**, даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Алагет после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- После прекращения лечения препаратом Алагет по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Алагет или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.**
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ к абакавиру 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 с подозрением на РГЧ следует проинструктировать о необходимости передачи оставшихся таблеток препарата Алагет лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.

*Клиническая картина РГЧ к абакавиру*

РГЧ к абакавиру были 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 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, возрастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, подобные симптомы исчезают после прекращения 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратов или в комбинации, включая абакавир и ламивудин. Большинство этих случаев были описаны у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются симптомы нарушения пищеварения (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря 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 Алагет, 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, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут представлять группу особого риска. Применение препарата Алагет необходимо 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 АРТ может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в 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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Заболевания печени

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

У пациентов с изначально существующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ). 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 кАРТ, подвержены повышенному риску развития серьезных и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии по поводу гепатита В или С следует обратиться к соответствующим инструкциям по применению для этих лекарственных препаратов.

В случае, если ламивудин применяется одновременно для лечения ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), за дополнительной информацией относительно использования ламивудина для лечения инфекции вируса гепатита В следует обратиться к инструкции по медицинскому применению ламивудин-содержащих препаратов, которые показаны для лечения HBV.

При прекращении применения препарата Алагет у пациентов с коинфекцией вирусом 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 выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ВИЧ-отрицательных детей, которые подвергались 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 часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, 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 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 или 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 и 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 кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших кАРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Оппортунистические инфекции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациентов следует проинформировать о том, что применение препарата Алагет или любой другой АРТ не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения 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 АРТ. 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 повышение риска. При назначении препарата Алагет следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Лекарственные взаимодействия

Препарат Алагет не следует принимать совместно с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

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

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Поскольку препарат Алагет 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 действие на данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие абакавира и ламивудина с антиретровирусными препаратами классов ингибитора протеазы (ИП) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), а также другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных ферментов системы цитохрома Р450, маловероятно.

Препарат Алагет 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<br>Зидовудин в дозе 300 мг однократно<br>Ламивудин в дозе 150 мг однократно | Ламивудин: AUC ↔<br>Зидовудин: AUC ↔ | |
| Эмтрицитабин + ламивудин | — | Препарат Алагет не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, например, эмтрицитабином, в связи с его сходством с данными препаратами. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + абакавир | Взаимодействие не изучено | Коррекция дозы препарата Алагет 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 %<br>Триметоприм: AUC ↔<br>Сульфаметоксазол: AUC ↔<br>(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 + ламивудин | Взаимодействие не изучено. | |
| **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. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| 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 $H_2$-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 канальцевый секреции через систему транспорта органических катионов только частично. | |
| **ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Кладрибин + ламивудин | Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин ингибирует | Таким образом, одновременное применение |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| | внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к возможному риску потери эффективности кладрибина в случае их комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином. | ламивудина и кладрибина не рекомендуется. |
| **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 Алагет 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. | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| Исследования взаимодействия не проводились. | | |
| **ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| Этанол + абакавир (0,7 г/кг однократно + 600 мг однократно) | Абакавир: AUC ↑ 41 %<br>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 %<br>$C_{max}$ ↓ 28 %, 52 %, 55 % | По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата Алагет 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 этих препаратов. |

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**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 Алагет могут ингибировать репликацию клеточной ДНК, а также, как было показано в ходе исследований на животных, абакавир способен проявлять канцерогенные свойства. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Было установлено, что у человека возможна передача абакавира и ламивудина через плаценту.

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

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

*Митохондриальная дисфункция*

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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**

Специальных исследований влияния абакавира или ламивудина на способность управлять транспортными средствами или механизмами не проводилось. 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 его общее состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата Алагет.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время применения комбинации абакавир+ламивудин, 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 комбинации, одновременным использованием широкого спектра других лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, или же они являются проявлением основного заболевания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Нежелательные реакции, связанные или предположительно связанные с применением абакавира или ламивудина, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной 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).

| **Система органов** | **Абакавир** | **Ламивудин** |
|---|---|---|
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | — | *Нечасто:* нейтропения (иногда серьезная), анемия (иногда серьезная), тромбоцитопения<br>*Очень редко:* истинная эритроцитарная аплазия |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | *Часто:* гиперчувствительность | — |
| *Нарушения метаболизма и питания* | *Часто:* анорексия<br>*Очень редко:* лактоацидоз | *Очень редко:* лактоацидоз |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | *Часто:* головная боль | *Часто:* головная боль, бессонница |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| | | *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<br>*Редко:* описаны случаи развития панкреатита, однако причинно-следственная связь с приемом абакавира не установлена | *Часто:* тошнота, рвота, боль или спазмы в животе, диарея<br>*Редко:* повышение активности сывороточной амилазы. Описаны случаи развития панкреатита |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | — | *Нечасто:* временное повышение биохимических показателей функции печени (АСТ, АЛТ)<br>*Редко:* гепатит |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | *Часто:* сыпь (без системных симптомов)<br>*Очень редко:* мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз | *Часто:* сыпь, алопеция<br>*Редко:* ангионевротический отек |
| *Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани* | — | *Часто:* артралгия, поражения мышц<br>*Редко:* рабдомиолиз |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| *Общие нарушения и реакции в месте введения* | *Часто:* повышение температуры тела, вялость, чувство усталости | *Часто:* чувство усталости, недомогание, повышение температуры тела |

Описание отдельных нежелательных реакций

*Гиперчувствительность к абакавиру*

Признаки и симптомы этой реакции гиперчувствительности (ГРЧ) 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 также 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:* сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная)

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

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

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

*Нарушения со стороны нервной системы/психики:*

**головная боль**, парестезии.

*Нарушения со стороны крови:*

лимфопения.

*Нарушения со стороны печени и поджелудочной железы:* **повышение биохимических показателей функции печени**, гепатит, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечнойсистемы:*

**миалгия**, редко – миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность.

*Прочее:*

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 в более тяжелой форме, 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*

Вовремя АРТ может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

*Синдром восстановление иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии (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*

Зрегистрированы 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, подтверждающие однократное дозирование фиксированной комбинации абакавир+ламивудину детей, были получены в исследовании ARROW (COL105677), в котором 699 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 раз в сутки. У детей, принимавших фиксированную комбинацию абакавир+ламивудин один или два раза в сутки, не было выявлено дополнительных проблем, связанных с безопасностью по сравнению со взрослыми.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

*Российская Федерация*

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

*Республика Беларусь*

Адрес: 220045, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

*Республика Казахстан*

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13 «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172)78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

*Кыргызская Республика*

Адрес: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88 Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Республика Армения*

Адрес: 0051, Республика Армения, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

**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, при необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. В связи с тем, что ламивудин может быть выведен из организма путем диализа, для лечения передозировки может использоваться непрерывный гемодиализ, хотя исследования с целью изучения возможностей гемодиализа при передозировке препарата не проводились. В настоящее время не известно, способствуют ли перитонеальный диализ или гемодиализ выведению абакавира из организма.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AR02

Механизм действия

Абакавир и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 клеток 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 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 равновесия за 24 часа ($AUC_{24,ss}$) выше на 32 %, максимальная суточная концентрация в равновесном состоянии ($C_{max24,ss}$) выше на 99 % и остаточная концентрация выше на 18 %). У пациентов, принимавших ламивудин в дозе 300 мг один раз в сутки, конечный внутриклеточный период полувыведения ламивудина-ТФ увеличился до 16-19 ч по сравнению с периодом полувыведения ламивудина из плазмы крови 5-7 ч. Перекрестное исследование равновесных показателей фармакокинетики ламивудина, принимаемого в дозе 300 мг один раз в сутки в течение 7 дней, по сравнению с применением ламивудина в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 7 дней, проведенное с участием 60 здоровых добровольцев, показало, что значения $AUC_{24,ss}$ и $C_{max24,ss}$ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакодинамические эффекты

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при сочетании последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (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 препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной ОТ. Данный вариант мутации наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная 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 пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующее лечение другими НИОТ было неэффективно.

Маловероятно, что клинические штаммы вируса, имеющие три или более мутации, связанные с резистентностью к НИОТ, будут чувствительны к абакавиру. Перекрестная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 комбинации. Также не выявлены клинически значимые изменения фармакокинетических параметров при приеме фиксированной комбинации абакавир+ламивудин 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 $AUC_{\infty}$ - 11,95 мкг·ч/мл. После многократного приема внутрь ламивудина 300 мг один раз в день 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 условиях *in vitro* было установлено, что при введении в терапевтических концентрациях абакавир слабо или умеренно (~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). Было установлено, что AUC для СМЖ составляет от 30 до 44% от значения AUC для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

плазмы. Пиковая концентрация абакавира в СМЖ при приеме препарата в дозе 600 мг два раза в день 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 спустя 2-4 ч после перорального приема препарата составляет примерно 12 %. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, также как и клиническое значение этого явления, до настоящего времени не установлены.

Биотрансформация

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, и менее 2% принятой дозы 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. 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.

Элиминация

Средний период полувыведения абакавира составляет приблизительно 1,5 часа. 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 5 до 7 ч. Средний системный клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую его часть составляет почечный клиренс (более 70%), осуществляемый через систему транспорта органических катионов.

Почечная недостаточность

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Алагет у таких пациентов не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

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 Алагет у таких пациентов не рекомендуется.

Исследование 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 Алагет не рекомендуется у пациентов с нарушениями 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.

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг. Фармакокинетические исследования с участием детей показали, что применение абакавира один раз в сутки эквивалентно по показателю $AUC_{24}$ применению такой же общей суточной дозы абакавира, разделенной на два приема, как для раствора для приема внутрь, так и для таблеток.

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66%) была ниже и более вариабельна у детей в возрасте до 12 лет. У детей при применении ламивудина в форме таблеток достигаются более высокие значения $AUC_{\infty}$ 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 рекомендованным 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 один раз в сутки $AUC_{24}$ эквивалентна таковой при его приеме 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:

гипролоза низкозамещенная

гипромеллоза Е15

карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят)

натрия стеарилфумарат

целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная водорастворимая оболочка:

гипромеллоза Е5

макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)

полисорбат 80

титана диоксид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**6.2. Несовместимость**

Не применимо.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

В оригинальной упаковке производителя (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) при температуре не выше 25 °С.

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

*Первичная упаковка лекарственного препарата*

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90, 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

*Вторичная упаковка лекарственного препарата*

По 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

**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**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3

Адрес производственной площадки: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Факс: +7 (3952) 55-03-25

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

*Республика Беларусь*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб (24 часа): +37529-55-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

*Республика Казахстан*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

*Кыргызская Республика*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева 52

Моб (24 часа): +9965-55262680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

*Республика Армения*

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.05.2022 № 12292
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Алагет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»**.**