

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Олитид, 20 мг/мл, раствор для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: абакавир.

1 мл раствора для приема внутрь содержит 20 мг абакавира (в виде абакавира сульфата).

Каждый флакон объемом 240 мл содержит 4,8 г абакавира (в виде абакавира сульфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, с фруктовым запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

Режим дозирования*Взрослые*

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

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции почек*

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Дети и подростки с массой тела не менее 25 кг

Режим дозирования для детей и подростков с массой тела не менее 25 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

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

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

Дети в возрасте до 3 месяцев

Данные по применению абакавира в этой возрастной группе очень ограничены.

Способ применения

Препарат Олитид принимается внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к абакавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- возраст до 3 месяцев, так как опыт применения абакавира в этой возрастной группе ограничен;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования;
- непереносимость фруктозы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

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

результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Вместе с тем РГЧ к абакавиру наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.

Следует придерживаться следующих правил:

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

Клиническая картина РГЧ к абакавиру

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

Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь как часть синдрома.

Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита.**

При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, эти симптомы исчезают после прекращения приема абакавира.

В редких случаях у пациентов, прекративших прием абакавира по иным причинам, чем симптомы РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов следует проводить только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, принимаемыми как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

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

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

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

тщательного наблюдения.

При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (в том числе гепатомегалии и стеатоза, даже в отсутствие значительного повышения активности трансаминаз) лечение препаратом Олитид необходимо приостановить.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

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

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Панкреатит

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

Терапия, содержащая три нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ)

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

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

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Олитид не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Олитид противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

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

Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С

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

Заболевания почек

Препарат Олитид не должен назначаться пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Синдром восстановления иммунитета

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

цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (также известная как пневмоцистная пневмония, ПП). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного 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 глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Оппортунистические инфекции

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

Передача ВИЧ-инфекции

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

Инфаркт миокарда

В нескольких наблюдательных эпидемиологических исследованиях сообщалось о взаимосвязи между применением абакавира и риском развития инфаркта миокарда.

Мета-анализ данных, полученных в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, не показал повышение риска развития инфаркта миокарда при применении абакавира. До настоящего момента не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное повышение риска. В целом, доступные данные, полученные в наблюдательных исследованиях и в контролируемых клинических исследованиях, несколько противоречивы и таким образом не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда.

При назначении препарата Олитид следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Вспомогательные вещества

Препарат Олитид в форме раствора для приема внутрь содержит мальтитол с концентрацией 442,0 мг/мл. При применении препарата в соответствии с рекомендованным режимом дозирования каждые 15 мл препарата Олитид содержат приблизительно 6,6 г мальтитола, который может вызывать боль в животе и диарею. Мальтитол метаболизируется с образованием фруктозы, поэтому препарат Олитид не следует назначать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы. Энергетическая ценность мальтитола составляет 2,1 ккал/г.

Препарат Олитид в форме раствора для приема внутрь также содержит метилпарагидроксibenзоат и пропилпарагидроксibenзоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

Препарат Олитид в форме раствора для приема внутрь также содержит натрий (сахаринат натрия, натрия цитрата дигидрат, натрия гидроксид). Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (15 мл), т.е. по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие абакавира с другими препаратами маловероятно. Исследования *in vitro* показали, что абакавир способен ингибировать изофермент цитохрома P450 1A1 (CYP1A1). Абакавир характеризуется ограниченной способностью к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4. В исследованиях *in vitro* также показано, что абакавир не вступает во взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP2C9 или CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P450, маловероятно. Клинические исследования показали отсутствие клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.

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

Влияние абакавира на фармакокинетику других веществ

In vitro абакавир демонстрирует отсутствие или слабую способность к ингибированию

белков-переносчиков лекарственных препаратов: транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (Р-gr); и минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов 2-К (MATE2-K). Таким образом, не ожидается, что абакавир будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих белков-переносчиков.

Абакавир является ингибитором белка MATE1 *in vitro*, однако обладает слабой способностью влиять на концентрации субстратов белка MATE1 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 600 мг).

Влияние других веществ на фармакокинетику абакавира

In vitro абакавир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, ассоциированного с множественной лекарственной резистентностью белка 2 (MRP2) или MRP4, поэтому не ожидается, что лекарственные препараты, которые влияют на активность данных переносчиков, будут влиять на концентрации абакавира в плазме крови.

Несмотря на то, что *in vitro* абакавир является субстратом BCRP и Р-gr, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами Р-gr и BCRP).

Лекарственные взаимодействия, связанные с абакавиром

Этанол

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

Метадон

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

Ретиноиды

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

Риоцигуат

Абакавир ингибирует CYP1A1 *in vitro*. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих комбинацию фиксированных доз абакавир + долутегравир + ламивудин (600 мг + 50 мг + 300 мг, один раз в сутки), при одновременном однократном применении риоцигуата (0,5 мг) 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

антиретровирусных препаратов у беременных женщин с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Для многих зарегистрированных нежелательных реакций остается неясным, связано ли их развитие с применением абакавира либо широкого спектра лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же они являются проявлением основного заболевания.

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно- органный класс	очень часто	часто	нечасто	редко	очень редко
-----------------------------	----------------	-------	---------	-------	-------------

Нарушения метаболизма и питания		потеря аппетита, гиперлактатемия		лактоацидоз	
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль			
Желудочно- кишечные нарушения		тошнота, рвота, диарея		панкреатит (причинно- следственная связь с применением абакавира не установлена)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь (при отсутствии системных проявлений)			полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса- Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Общие нарушения и реакции в месте введения		лихорадка, сонливость, утомляемость			

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

Реакция гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру была определена как общая нежелательная реакция при лечении препаратами, содержащими абакавир. Признаки и симптомы РГЧ приведены ниже. Данные признаки и симптомы были выявлены во время клинических исследований или при пострегистрационном наблюдении. Симптомы и признаки, зарегистрированные **не менее чем у 10 % пациентов** с РГЧ, выделены полужирным шрифтом.

Практически у всех пациентов с РГЧ развиваются лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции также могут протекать без сыпи или лихорадки. Другие основные симптомы включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы или конституциональные симптомы, такие как сонливость и недомогание.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лимфопения.

Нарушения со стороны нервной системы/психики: **головная боль**, парестезия.

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

Желудочно-кишечные нарушения: **тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвление слизистой оболочки рта.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: **сыпь** (обычно макулопапулезная или уртикарная).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: **миалгия**, редко миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: **лихорадка, утомляемость, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Возобновление приема препарата Олитид после РГЧ на абакавир приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. Иногда реакции также возникали

при возобновлении терапии абакавиром после его отмены, вызванной появлением одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше), и в очень редких случаях реакции наблюдались при возобновлении применения абакавира пациентами, у которых до его отмены не отмечалось никаких симптомов РГЧ (т.е. у пациентов, которых ранее считали переносящими терапию абакавиром).

Метаболические параметры

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

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (например, 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

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

Дети

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

Подробную информацию о клиническом ведении в случае подозрения на РГЧ к абакавиру см. в раздел 4.4.

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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF06

Механизм действия

Абакавир является нуклеозидным аналогом ингибиторов обратной транскриптазы. Это мощный селективный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1, со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму карбовир-5'-трифосфат (карбовир-ТФ). По данным исследований *in vitro*, его механизм

действия в отношении ВИЧ представляет собой ингибирование фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи и остановке цикла репликации вируса.

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абакавир быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83 %. Среднее время достижения максимальной сывороточной концентрации (t_{max}) при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1,5 ч, а в виде таблеток – около 1 ч. Не было отмечено отличий площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) для абакавира в форме таблеток и раствора. При приеме абакавира внутрь в форме таблеток в дозе 300 мг два раза в сутки средняя максимальная равновесная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 3,00 мкг/мл, а средняя AUC в течение 12-часового интервала между приемами препарата составляла 6,02 мкг^хч/мл (суточная AUC составила примерно 12,0 мкг^хч/мл).

Значение $C_{\max}$ при применении раствора для приема внутрь было намного выше, чем при применении таблеток. После однократного применения абакавира в форме таблеток в дозе 600 мг средняя $C_{\max}$ абакавира составляла около 4,26 мкг/мл, а средняя AUC_{∞} составляла 11,95 мкг^хч/мл.

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

Распределение

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

Исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при этом соотношение AUC абакавира в СМЖ к AUC абакавира в плазме крови составляет 30–44 %. В фармакокинетическом исследовании фазы I изучалось проникновение абакавира в СМЖ после применения в дозе 300 мг два раза в сутки. Средняя концентрация абакавира в СМЖ достигалась через 1,5 ч после приема и составляла 0,14 мкг/мл. В другом фармакокинетическом исследовании при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки его концентрация в СМЖ со временем повышалась от 0,13 мкг/мл через 0,5–1 ч после приема до примерно 0,74 мкг/мл через 3–4 ч после приема. Хотя максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 ч, наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л.

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

Биотрансформация

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

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) абакавира составляет около 1,5 ч. После многократного приема абакавира внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки не наблюдается значимая кумуляция препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83 % введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, оставшееся количество выводится через кишечник.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

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

Лица пожилого возраста

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

Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается при применении у детей в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток. Было показано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова при применении обеих лекарственных форм в одинаковых дозах. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с

рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови сходна с таковой у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови выше, чем у детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг. Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием один раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-24} приему такой же общей суточной дозы препарата, разделенной на два раза в сутки при применении абакавира как в форме раствора для приема внутрь, так и в форме таблеток. Отсутствуют достаточные данные по безопасности для рекомендации применения абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что при применении у новорожденных в возрасте до 30 дней в дозе 2 мг/кг наблюдаются сходные или более высокие значения AUC по сравнению с применением дозы 8 мг/кг у детей старшего возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Мальтитол P200

Пропиленгликоль

Сахаринат натрия

Натрия цитрата дигидрат

Лимонной кислоты моногидрат

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Ароматизатор клубничный

Ароматизатор банановый

Хлористоводородной кислоты 2М раствор и/или натрия гидроксида 2М раствор для коррекции pH

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После вскрытия флакона: 2 месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30° С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 240 мл во флаконы стеклянные из темного стекла типа III, укупоренные крышкой винтовой полимерной с контролем первого вскрытия. На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению, предупредительной карточкой для пациентов с информацией о реакциях гиперчувствительности и шприцем-дозатором, состоящим из поршня из полиэтилена высокой плотности и цилиндра из полипропилена, помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Дополнительно на пачку может наклеиваться два прозрачных фиксирующих стикера. 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»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.03.2024 № 5267
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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