

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Абакавир, 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: абакавир

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с гравировкой «Н» с одной стороны, «A59» с другой стороны.

На поперечном разрезе два стоя: ядро белого или почти белого цвета и оболочка коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Абакавир показан к применению у взрослых и детей с массой тела от 25 кг для лечения ВИЧ-инфекции (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая суточная доза для взрослых составляет 600 мг в сутки. Препарат назначают в дозе 600 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы препарата не требуется. Применение препарата Абакавир не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Для лечения пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) следует применять абакавир в другой лекарственной форме, которая может обеспечить уменьшение дозы. Данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени отсутствуют. Таким образом, применение абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени противопоказано.

Дети

Дети с массой тела более 25 кг

Режим дозирования у детей с массой тела более 25 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

Способ применения

Препарат Абакавир принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования препарата таблетку(-и) рекомендуется проглатывать полностью, не измельчая.

Пациентам, у которых проглатывание таблеток вызывает трудности, абакавир назначают в другой лекарственной форме. В качестве альтернативы допускается измельчение таблеток с добавлением их к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к абакавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Дети с массой тела менее 25 кг (для данной лекарственной формы);
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования;
- Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования;
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Применение препарата Абакавир 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 Абакавир 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 Абакавир.
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Абакавир 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.
- При подозрении на РГЧ **терапия препаратом Абакавир должна быть немедленно прекращена** даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом АБАКАВИР после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Абакавир по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Абакавир или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.**
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ, как правило, протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может сопровождаться угрожающей жизни артериальной гипотензией и летальным исходом.
- Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости передачи остатков препарата Абакавир 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 на

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 через 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 Абакавир 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 Абакавир 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 развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся 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 были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств 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 использованию 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 в 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 связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы в крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Панкреатит

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

Терапия, содержащая три нуклеозидные ингибиторы 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 абакавира не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Абакавир 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 Абакавир не должен назначаться пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

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 известна как пневмоцистная пневмония (ПП)). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) 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 Абакавир 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 половым путем, 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 причинноследственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. При назначении препарата Абакавир следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курение, артериальная гипертензия гиперлипидемия).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования *in vitro* и анализ основных известных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами маловероятно. Абакавир характеризуется отсутствием способности к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P₄₅₀. В исследованиях *in vitro* также показано, что абакавир не вступает во взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Таким образом, взаимодействие абакавира с

антиретровирусными ингибиторами протеазы ВИЧ и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P₄₅₀, маловероятно.

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 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или P-гликопротеина (P-gp); и минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экстружии лекарственных препаратов и токсинов 2-K (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 P-gp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами P-gp 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение абакавира во время беременности и после родов оценивали по данным Реестра применения антиретровирусных препаратов во время беременности более чем у 2000 женщин. Данные, доступные в Реестре применения антиретровирусных препаратов во время беременности, не указывают на увеличение риска развития основных врожденных пороков развития, связанных с применением абакавира, по сравнению с частотой пороков развития в группе сравнения. Однако надлежащие и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин отсутствуют, безопасность применения абакавира у женщин во время беременности до настоящего времени не установлена. Имеются данные о влиянии абакавира в репродуктивных исследованиях на животных. При необходимости применения препарата Абакавир во время беременности следует оценить соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Имеются данные о незначительном транзиторном повышении концентрации лактата в плазме крови новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали НИОТ. Возможно, это связано с митохондриальными нарушениями. Клиническая значимость этого явления до настоящего времени не установлена. Кроме того, имеются крайне редкие сообщения о задержке развития, эпилептических приступах и других неврологических нарушениях (например, увеличение тонуса мышц) у новорожденных, хотя причинно-следственная связь этих нарушений с приемом НИОТ матерями во время беременности и в родах не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация

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

Фертильность

Результаты исследований на животных показали, что абакавир не оказывает влияние на фертильность.

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

Исследования по оценке влияния абакавира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

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, сонливость, сыпь) часто развиваются у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование пациента на наличие гиперчувствительности.

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.

Многие нежелательные реакции не являются ограничивающими лечение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным».

Часто	Редко	Очень редко
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>		
потеря аппетита, гиперлактатемия		лактоацидоз
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>		
головная боль		
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>		
тошнота, рвота, диарея	панкреатит	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>		
сыпь (при отсутствии системных проявлений)		полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
лихорадка, сонливость, утомляемость		

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности к абакавиру

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 системные симптомы, такие как сонливость и недомогание.

Классификация по органам и системам

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лимфопения.

Нарушения со стороны нервной системы: 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, сонливость, недомогание, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Симптомы, связанные с данной РГЧ, ухудшаются при продолжении терапии и могут принимать угрожающий жизни характер, в редких случаях они 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 летальный исход. В ряде случаев подобные 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 отмечались никакие симптомы 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.

Синдром восстановления иммунитета

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

Изменения лабораторных показателей

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

Дети

В исследовании ARROW (COL105677) принимали участие 1206 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из которых 669 детей получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. Не были выявлены никакие дополнительные проблемы в отношении безопасности у детей, принимавших абакавир один или два раза в сутки, по сравнению со взрослыми.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7 800 550 99 03, +7 (499) 578 02 20, +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: 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 развитие непредвиденных нежелательных реакций. Действие препарата в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

Лечение

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

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 - ингибитором 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*, механизм действия абакавира в отношении ВИЧ заключается в ингибировании фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи и остановке цикла репликации вируса.

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

Резистентность

Резистентность in vitro

Резистентные к абакавиру изоляты ВИЧ-1 были выделены *in vitro* и связаны со специфичными генотипическими изменениями в кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) (кодона M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность вируса к абакавиру *in vitro* развивается относительно медленно, для клинически значимого увеличения ИК₅₀ (ингибирующая концентрация в отношении 50 % штаммов) относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации.

Резистентность in vivo (пациенты, ранее не получавшие терапию)

У изолятов вируса, полученных в базовых клинических исследованиях у большинства пациентов с вирусологической неэффективностью режима терапии, содержащего абакавир, было продемонстрировано либо отсутствие изменений показателей относительно исходного значения, связанных с применением НИОТ (45 %), либо селекция только мутации M184V или M184I (45 %). Общая частота селекции M184V или M184I была высокой (54 %), реже происходила селекция L74V (5 %), K65R (1 %) и Y115F (1 %). Было установлено, что при включении зидовудина в режим терапии снижается частота селекции L74V и K65R в присутствии абакавира (с зидовудином: 0/40, без зидовудина: 15/192, 8 %). Селекция тимидин-

аналоговых мутаций (ТАМ) может происходить в случаях, когда аналоги тимидина сочетаются с абакавиром. В мета-анализе результатов шести клинических исследований селекция ТАМ отсутствовала при режимах терапии, содержащих абакавир без зидовудина (0/127), но происходила при режимах терапии, содержащих абакавир и аналог тимидина-зидовудин (22/86, 26%).

Резистентность in vivo (пациенты, ранее получавшие терапию)

Клинически значимое снижение чувствительности к абакавиру было продемонстрировано в клинических изолятах пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, ранее получавших терапию другими нуклеозидными ингибиторами и обладающих резистентностью к ним. В мета-анализе результатов пяти клинических исследований, в которых абакавир был добавлен в режим терапии для усиления ее действия, из 166 пациентов у 123 (74 %) была выявлена мутация M184V/I, у 50 (30 %) была выявлена T215Y/F, у 45 (27 %) была выявлена M41L, у 30 (18 %) была выявлена K70R и у 25 (15 %) была выявлена D67N. Мутация K65R отсутствовала, мутации L74V и Y115F встречались нечасто (< 3%). Моделирование прогностических значений для генотипа с помощью логистической регрессии (с учетом исходного содержания РНК ВИЧ-1 в плазме крови (ВРНК), количества CD4+ клеток, количества и продолжительности предшествующих антиретровирусных терапий), показало, что наличие 3 или более мутаций резистентности к НИОТ было связано с ухудшением ответа на терапию на 4 неделе ($p = 0,015$) или развитием 4 или более мутаций на 24 неделе ($p < 0,012$). Кроме того, комплекс инсерционных мутаций в кодоне 69 или мутация Q151M, которая, как правило, встречается в сочетании с A62V, V75I, F77L и F116Y, приводят к развитию высокой резистентности к абакавиру.

Фенотипическая резистентность и перекрестная резистентность

Для развития фенотипической резистентности к абакавиру необходимо наличие мутации M184V в сочетании, по крайней мере, с еще одной мутацией резистентности к абакавиру, либо мутация M184V в сочетании с несколькими ТАМ. Развитие фенотипической перекрестной резистентности к другим НИОТ при наличии только мутации M184V или только мутации M184I ограничено. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир сохраняют антиретровирусную активность в отношении таких вариантов ВИЧ-1. Наличие мутации M184V с K65R приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром, тенофовиром, диданозином и ламивудином. Наличие мутации M184V с L74V приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром, диданозином и ламивудином. Наличие мутации M184V с Y115F приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином. Для обеспечения надлежащего применения абакавира можно руководствоваться рекомендуемыми в настоящее время методами интерпретации имеющихся

мутаций резистентности.

Перекрестная резистентность между абакавиром и антиретровирусными препаратами других классов (например, ИП или ННИОТ) маловероятна.

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 раствора - 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 немного 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.

Не ожидается, что прием измельченной таблетки с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости повлияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на его клиническую эффективность. Это заключение основано на физико-химических и фармакокинетических параметрах действующего вещества и растворимости *in vitro* таблеток абакавира в воде при условии, что пациент измельчает и добавляет в пищу или жидкость 100 % таблетки и принимает немедленно.

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 отношение 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 примерно 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 IC₅₀ 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% введенной дозы выводится почками в неизмененном 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 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.

Особые группы пациентов

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 AUC₀₋₂₄ 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.

Пациенты 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, около 2% его выводится почками в неизменном 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол MW 6000

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, расфасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 30 или 60 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой из полиэтилена с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической или ватным жгутом импортным.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона для потребительской тары.

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

Особые требования отсутствуют

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 5

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

Эл. почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АБАКАВИР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационнокоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>