

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: абакавир.

Каждый мл раствора содержит абакавира сульфат, эквивалентный 20 мг абакавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (см. разделы 4.3, 4.4), метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный, бесцветный или от слегка желтоватого до желтого цвета раствор, с характерным запахом.

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

Препарат Абакавир показан к применению у взрослых и детей старше 3-х месяцев для лечения ВИЧ-инфекции (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата – 600 мг/сут. Препарат назначают в дозе 300 мг (15 мл) 2 раза/сут или 600 мг (30 мл) 1 раз/сут.

Особые группы пациентов***Пациенты с нарушением функции почек***

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

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Рекомендуемая доза препарата Абакавир для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) составляет 200 мг (10 мл раствора) 2 раза в сутки. Отсутствуют данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени. Таким образом, применение абакавира противопоказано у этих групп пациентов.

Дети

Дети в возрасте до 3 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Абакавир у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

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

Рекомендуемая доза – 8 мг/кг 2 раза в сутки или 16 мг/кг 1 раз в сутки при максимальной суточной дозе – 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки (30 мл).

Подростки и дети с массой тела не менее 25 кг

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

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к абакавиру и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования;
- возраст до 3-х месяцев, так как опыт применения абакавира в этой возрастной группе ограничен;
- пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат (см. раздел 6.1.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

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

Следует придерживаться следующих правил:

- Статус в отношении аллеля HLA-B*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии абакавиром;
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение абакавиром 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, Кивекса, Тризивир);
- При подозрении на РГЧ терапия абакавиром должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии абакавиром после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции;
- После прекращения лечения абакавиром по причине подозрения на РГЧ ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение абакавира или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (например, Кивекса, Тризивир);
- 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 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 (ЖКТ), 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 ЖКТ (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 абакавира 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 абакавиром необходимо приостановить.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко 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 были 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 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 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 абакавира не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. 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

Абакавир 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* (*P. carinii*). 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.

Опportunистические инфекции

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

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 Абакавир следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Вспомогательные вещества

Препарат в форме раствора для приема внутрь содержит сорбитол – 492 мг/мл. При применении препарата в соответствии с рекомендованным режимом дозирования каждые 15 мл абакавира содержат приблизительно 7 г сорбитола, который может вызывать боль в животе и диарею. Сорбитол метаболизируется с образованием фруктозы, поэтому препарат не следует назначать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы. Энергетическая ценность сорбитола составляет 2,6 ккал/г.

Препарат в форме раствора для приема внутрь также содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

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 P4501A1 (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 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (P-gp); и минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экстррузии 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 площади под кривой «концентрация-время» (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 час, 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 во время беременности и после родов оценивали по данным Реестра применения антиретровирусных препаратов в период беременности более чем у 2000 женщин. Данные, доступные в Реестре применения антиретровирусных препаратов во время беременности, не указывают на увеличение риска развития серьезных врожденных пороков развития, связанных с применением 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 окolorодовом 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 окolorодовом 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 препарата 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 Абакавир 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.

Большинство перечисленных ниже нежелательных реакций не являются ограничивающими лечение.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *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* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	потеря аппетита, гиперлактатемия
Редко	лактоацидоз
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	головная боль
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	тошнота, рвота, диарея
Редко	панкреатит (причинно-следственная связь с применением абакавира не установлена)

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	сыпь (при отсутствии системных проявлений)
Очень редко	полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	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

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 ЖКТ, дыхательной системы или конституциональные симптомы, такие как сонливость и недомогание.

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 миозит, 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 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) 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 (COL 105677), 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 разделе 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 и признаки

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

Лечение

В случае передозировки абакавиром 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 – нуклеозидный аналог, ингибирующий обратную транскриптазу (ОТ) ВИЧ и селективно подавляющий репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1, устойчивые к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму до активного соединения карбовир-5'-трифосфата (карбовир-ТФ). Исследования *in vitro* показали, что противовирусное действие препарата обусловлено ингибированием ОТ ВИЧ, которое приводит к обрыву синтеза ДНК на матрице вирусной РНК и прекращению репликации вируса. Не отмечалось антагонизма в противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинации с НИОТ диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ИП ВИЧ ампренавиром.

Фармакодинамические эффекты

У полученных *in vitro* штаммов ВИЧ-1, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена ОТ – M184V, K65R, L74V и Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* развивается медленно. Для клинически значимого увеличения 50 % ингибирующей концентрации (IC₅₀) (повышение IC₅₀ в 8 раз относительно «дикого» штамма вируса) требуются множественные мутации. Штаммы, устойчивые к абакавиру, могут обладать сниженной чувствительностью к ламивудину, залцитабину и/или диданозину, но полностью сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Перекрестная устойчивость к абакавиру и ИП ВИЧ или ННИОТ маловероятна. Неэффективность режима первой линии, включающего 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 снижает содержание в ней РНК ВИЧ-1. В комбинации с другими антиретровирусными препаратами он может предотвращать развитие неврологических осложнений ВИЧ-инфекции и замедлять появление устойчивых штаммов в пределах центральной нервной системы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема препарата внутрь абакавир быстро и хорошо всасывается из ЖКТ. У взрослых абсолютная биодоступность абакавира после приема внутрь составляет 83 %. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) при приеме абакавира внутрь в виде раствора для приема внутрь – примерно 1 час.

Нет различий в величине AUC для таблеток и для раствора для приема внутрь. Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает C_{max} , но не влияет на AUC, поэтому абакавир можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Исследования, в которых участвовали ВИЧ-инфицированные пациенты, показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость; соотношение его AUC в спинномозговой жидкости к AUC в плазме составляло 30-44 %. В исследовании фармакокинетики фазы I было установлено, что через 1,5 часа после приема абакавира в дозе 300 мг 2 раза/сут его средняя концентрация в СМЖ составила 0,14 мкг/мл. При применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут его концентрация в СМЖ нарастала от 0,13 мкг/мл через 0,5-1 час после приема до 0,74 мкг/мл спустя 3-4 часа. Таким образом, даже если концентрация абакавира, наблюдаемая в СМЖ через 4 часа после приема препарата 600 мг 2 раза/сут, не является максимально достигаемой при таком режиме терапии, она уже превышает IC_{50} (0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л) в 9 раз. В исследованиях *in vitro* установлено, что в терапевтических дозах абакавир умеренно (около 49 %) связывается с белками плазмы крови человека. Это свидетельствует о низкой вероятности лекарственного взаимодействия, обусловленного вытеснением одного препарата другим из участков связывания с белками плазмы.

Биотрансформация

Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Менее 2 % принятой дозы препарата выделяется 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, составляющих около 66 % от общего количества введенной дозы препарата. Эти метаболиты выводятся почками.

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) абакавира составляет примерно 1,5 часа. Длительный прием абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза/сут не приводит к значимой кумуляции препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83 % введенной дозы выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, а оставшееся количество – через кишечник.

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 принимаемые лекарственные препараты.

Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени, менее 2 % его выводится почками в неизмененном виде. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности примерно такая же, как у пациентов с нормальной функцией почек. Поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется в основном в печени. Результаты исследования фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) свидетельствуют об увеличении AUC в среднем в 1,89 раза и периода полувыведения в 1,58 раза. На показатель AUC метаболитов абакавира нарушение функции печени не влияет, однако скорость их образования и выведения при этом снижается. Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести в терапевтических целях могут принимать 200 мг абакавира 2 раза/сут.

Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, таким образом, применение абакавира противопоказано у этих групп пациентов.

Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток при приеме внутрь у детей. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови была сходна с таковой у взрослых.

Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием препарата 1 раз/сут эквивалентен по показателям AUC_{0-24} приему такой же дозы препарата, разделенному на 2 раза/сут, для существующих лекарственных форм.

Нет достаточных данных по безопасности для того, чтобы рекомендовать применение абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что доза 2 мг/кг у новорожденных младше 30 дней обеспечивает подобное или большее значение показателей AUC по сравнению с дозой 8 мг/кг у детей старшего возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Сорбитол
- Пропиленгликоль
- Натрия цитрат
- Лимонная кислота
- Ароматизатор клубничный
- Метилпарагидроксибензоат
- Натрия сахаринат
- Пропилпарагидроксибензоат
- Хлористоводородная кислота, разбавленная и/или раствор натрия гидроксида
- Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 240 мл раствора во флакон стеклянный из коричневого стекла или флакон из полиэтилена высокой плотности, снабженный адаптером для шприца, укупоренный крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия или с системой «нажать-повернуть», или крышкой винтовой полипропиленовой с контролем первого вскрытия и системой «нажать-повернуть».

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Один флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш), а также шприцем-дозатором, помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

При производстве на ООО «Озон»

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

При производстве на ООО «Озон Фарм»

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

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 информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.