

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зиаген, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 300 мг абакавира (в виде абакавира сульфата 351 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, капсуловидной формы желтого цвета с выгравированной надписью “GX 623” на каждой стороне таблетки и риской на каждой стороне таблетки

Таблетку можно делить на равные половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

ВИЧ-инфекция у взрослых, подростков и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии (см. разделы 4.4 и 5.1).

Демонстрация пользы применения лекарственного средства Зиаген преимущественно основана на результатах исследований с использованием режима терапии два раза в сутки в составе комбинированной терапии у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения (см. раздел 5.1).

Перед началом лечения абакавиром у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо провести скрининг на наличие аллеля HLA-B*5701, независимо от их расовой принадлежности (см. раздел 4.4). Абакавир не следует применять у пациентов с носительством аллеля HLA-B*5701.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лекарственное средство Зиаген должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Зиаген можно принимать независимо от приема пищи.

Для обеспечения получения целой дозы, таблетку рекомендуется проглатывать целиком без деления.

Для детей в возрасте старше 3 месяцев и массой тела менее 14 кг, а также пациентов, которые не могут принимать таблетки, рекомендовано применение Зиаген в виде раствора для приема внутрь. В качестве альтернативы для пациентов, которые не могут проглотить таблетку, допускается крошение таблеток и их добавление к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Всё количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно (см. раздел 5.2).

Взрослые, подростки и дети с массой тела не менее 25 кг:

Рекомендуемая доза лекарственного средства Зиаген – 600 мг/сут. Препарат назначают по 300 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки или 600 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети с массой тела менее 25 кг:

Режим дозирования таблеток для различных весовых групп:

Дети с массой тела от ≥ 20 до < 25 кг: Рекомендуемая доза составляет 450 мг в сутки. Можно принимать либо 150 мг (половина таблетки) утром и 300 мг (одна целая таблетка) вечером, либо 450 мг (полторы таблетки) один раз в сутки.

Дети с массой тела от 14 до < 20 кг: Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки. Можно принимать либо 150 мг (половина таблетки) два раза в сутки или 300 мг (одна целая таблетка) один раз в сутки.

Дети в возрасте до трех месяцев:

Доступные данные по применению абакавира в данной возрастной группе ограничены. Их недостаточно для формулирования рекомендаций по дозированию (см. раздел 5.2).

Пациентам, переходящим с двухразового суточного режима дозирования к режиму дозирования один раз в сутки, следует принимать рекомендуемую однократную суточную дозу (как описано выше) приблизительно через 12 часов после последней дозы двухразового режима дозирования, а после этого принимать рекомендуемую однократную суточную дозу (см. выше) приблизительно каждые 24 часа. При возвращении к двухразовому режиму дозирования пациентам следует принимать рекомендуемую двухразовую дозу приблизительно через 24 часа после последней однократной суточной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы Зиаген не требуется. Однако Зиаген не рекомендуется применять у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) дать конкретные рекомендации по дозированию не представляется возможным. Нет клинических данных

о применении абакавира у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени, в связи с чем не рекомендуется применение абакавира у данной категории пациентов, за исключением случаев, когда врач считает это необходимым. Применение абакавира пациентами с нарушениями функции печени легкой степени должно сопровождаться тщательным мониторингом, включающим, по возможности, мониторинг уровня абакавира в плазме (см. разделы 4.4. и 5.2).

Пожилые пациенты

В настоящее время отсутствуют данные фармакокинетики у пациентов в возрасте старше 65 лет.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к абакавиру или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. См. разделы 4.4 и 4.8.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при использовании

Гиперчувствительность (также см. раздел 4.8)

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.8), которые характеризуются лихорадкой и/или сыпью с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. При применении абакавира наблюдались реакции гиперчувствительности, некоторые из которых принимали угрожающий жизни характер и в редких случаях приводили к летальному исходу при отсутствии оказания должной помощи.

Риск развития реакции гиперчувствительности на фоне приема абакавира высок у пациентов с носительством аллеля HLA-B*5701. Однако у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля, случаи гиперчувствительности наблюдались с меньшей частотой. В связи с этим следует соблюдать следующие меры предосторожности:

- Перед началом терапии обязательно необходимо задокументировать HLA-B*5701 статус пациента.
- Терапию препаратом Зиаген никогда не следует начинать у пациентов, имеющих аллель HLA-B*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом носительства HLA-B*5701 и подозрением на развитие реакции гиперчувствительности к абакавиру после предыдущего курса лечения, содержащего абакавир (например, Кивекса, Тризивир, Триумек).
- При подозрении на реакцию гиперчувствительности **Зиаген должен быть немедленно отменен** даже при отсутствии носительства аллеля HLA-B*5701. Промедление в отмене препарата после появления реакции гиперчувствительности может создавать угрозу для жизни пациента.
- После отмены лечения препаратом Зиаген в связи с подозрением на реакцию гиперчувствительности возобновлять **терапию лекарственным средством Зиаген или другими абакавир-содержащими препаратами** (например, Кивекса, Тризивир, Триумек) **нельзя**.

- Возобновление приема абакавир-содержащих препаратов после подозреваемой реакции гиперчувствительности может приводить к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. При этом реакции обычно проявляются в более тяжелой форме и могут приводить к угрожающей жизни артериальной гипотонии или летальному исходу.
- Во избежание возобновления приема абакавира пациентов с подозреваемой реакцией гиперчувствительности необходимо проинструктировать вернуть оставшиеся таблетки Зиаген.

Гиперчувствительность к абакавиру была широко описана в клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых шести недель терапии (медиана времени до начала – 11 дней) после начала терапии абакавиром, **хотя данные реакции могут появляться в любой момент в ходе лечения.**

При появлении реакции гиперчувствительности практически во всех случаях наблюдались лихорадка и/или сыпь. Другие наблюдаемые признаки и симптомы описаны в разделе 4.8 («Описание отдельных побочных реакций»), включая респираторные симптомы и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Важно отметить, что данные симптомы гиперчувствительности **могут быть ошибочно приняты за проявление респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита.**

Симптомы, связанные с гиперчувствительностью, ухудшаются по мере продолжения лечения и могут создавать угрозу для жизни. Данные симптомы обычно прекращаются при отмене абакавира.

В редких случаях у пациентов, прекративших лечение абакавиром по причинам, отличным от симптомов реакции гиперчувствительности, также наблюдались жизнеугрожающие реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром (см. раздел 4.8, Описание отдельных побочных реакций). Возобновление приема абакавира у таких пациентов должно проводиться при непосредственном медицинском наблюдении.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов могут вызывать митохондриальные повреждения различной степени, что наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Получены сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных новорожденных, которые получали аналоги нуклеотидов внутриутробно и/или после рождения, данные сообщения в основном касались режимов терапии, содержащих зидовудин. Основными побочными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Как правило, данные побочные реакции были временными. Также поступали редкие сообщения об отсроченных неврологических нарушениях (гипертония, судороги, нарушения поведения), в настоящее время неизвестно, являются ли данные побочные реакции обратимыми. Возможность подобных реакций следует рассматривать в отношении любого ребенка, подвергшегося

в период внутриутробного развития воздействию аналогов нуклеозидов или нуклеотидов, у которого наблюдаются тяжелые клинические проявления неясной этиологии, в особенности, неврологические нарушения. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Изменение массы тела и метаболических параметров

В ходе антиретровирусной терапии может происходить набор веса и увеличение уровня липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены факты, свидетельствующие о связи повышения уровня липидов в крови с лечением, в то время как значимые доказательства того, что набор массы тела связан с конкретным лечением, отсутствуют. Мониторинг уровня липидов и глюкозы в крови следует проводить в соответствии с принятыми руководствами в области лечения ВИЧ. Расстройства липидного обмена следует лечить в соответствии с клинической картиной.

Панкреатит

Имеются сообщения о развитии панкреатита, хотя причинно-следственная связь с применением абакавира не ясна.

Тройная нуклеозидная терапия

У пациентов с высокой вирусной нагрузкой (> 100 000 копий/мл) выбор тройной комбинации, включающей абакавир, ламивудин и зидовудин, требует особой осторожности (см. раздел 5.1).

Имеются сообщения о высокой частоте вирусологической неэффективности и появлении резистентности на ранней стадии, когда абакавир принимался в комбинации с тенофовир дизопроксил фумаратом и ламивудином один раз в сутки.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность Зиаген у пациентов со значительными нарушениями функции печени не установлена. Зиаген не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2 и 5.2). Пациенты с имеющимся нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, находящиеся на комбинированной антиретровирусной терапии, подвержены повышенному риску появления нарушений со стороны печени, поэтому следует проводить мониторинг таких пациентов в соответствии со стандартной практикой. При наличии признаков ухудшения заболеваний печени у таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о приостановке или прекращении лечения.

Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, находящиеся на комбинированной антиретровирусной терапии, подвержены повышенному риску появления тяжелых и возможно летальных побочных реакций. В случае комбинированной антиретровирусной терапии гепатита В или С следует обратиться к инструкциям по медицинскому применению соответствующих лекарственных средств.

Нарушения функции почек

Зиаген не следует применять у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (см. раздел 5.2).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в расчете на единицу дозирования, то есть практически не содержит натрия.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных или малосимптомных оппортунистических инфекций на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как диффузный токсический зоб) также были описаны на фоне восстановления иммунитета, однако время их появления варьировало в более широких пределах, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология является мультифакторной (включая использование кортикостероидов, употребление алкоголя, иммуносупрессию тяжелой степени, высокий индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось, в частности, у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-заболевания и/или длительным нахождением на комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления боли в суставах, неподвижности суставов или затруднений в движении.

Оппортунистические инфекции

Применение лекарственного средства Зиаген или других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих заболеваний.

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования показали наличие связи между инфарктом миокарда и применением абакавира. Исследования включали в основном пациентов с опытом лечения антиретровирусными средствами. Данные из клинических исследований указывают на ограниченное число случаев инфаркта миокарда и не могут исключить наличие небольшого риска. В общем, доступные данные, полученные из наблюдения когорт и рандомизированных клинических исследований, показывают некоторые расхождения и не позволяют однозначно доказать или опровергнуть связь терапии

абакавиром с риском инфаркта миокарда. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, в настоящее время неизвестны. При назначении лекарственного средства Зиаген необходимо принятие всех мер для минимизации факторов риска (таких как курение, артериальная гипертония, гиперлипидемия).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий

Вероятность опосредованного P450 взаимодействия с другими лекарственными средствами, содержащими абакавир, невысока. Исследования *in vitro* продемонстрировали способность абакавира ингибировать цитохром P450 1A1 (CYP1A1). P450 не играет основной роли в метаболизме абакавира, и абакавир демонстрирует ограниченный потенциал в отношении ингибирования метаболизма, опосредованного CYP 3A4. Также было выявлено, что абакавир *in vitro* не ингибирует ферменты CYP2C9 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Индукция метаболизма в печени в клинических исследованиях не наблюдалась. Следовательно, существует низкая вероятность взаимодействия с антиретровирусными ИП (ингибиторами протеазы) и другими лекарственными средствами, метаболизируемыми основными ферментами P450. Клинические исследования показали, что между абакавиром, зидовудином и ламивудином клинически значимое взаимодействие отсутствует.

Сильные индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, могут незначительно снижать концентрацию абакавира в плазме посредством их действия на УДФ-глюкуронилтрансферазу.

Этанол. Этанол изменяет метаболизм абакавира, что приводит к увеличению площади под фармакокинетической кривой (AUC) на 41%. Однако клиническая значимость этого изменения невелика. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

Метадон. По данным фармакокинетического исследования, применение абакавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки в комбинации с метадоном снижает максимальную концентрацию (C_{max}) абакавира в сыворотке на 35%, увеличивает время достижения максимальной концентрации в сыворотке (T_{max}) на 1 ч, но не изменяет AUC. Клиническая значимость этих изменений невелика. В этом же исследовании установлено, что абакавир повышает суммарный клиренс метадона на 22%. Таким образом, не представляется возможным исключить индукцию ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. Необходимо проводить мониторинг пациентов, получающих лечение метадоном и абакавиром, на предмет возникновения симптомов отмены, указывающих на прием недостаточной дозы, в некоторых случаях может потребоваться повторное титрование дозы метадона.

Ретиноиды. Ретиноиды элиминируются с участием алкогольдегидрогеназы, поэтому могут вступать во взаимодействие с абакавиром, однако до настоящего времени специальных исследований не проводилось.

Риоцигуат: абакавир ингибирует CYP1A1 *in vitro*. Одновременный прием разовой дозы риоцигуата (0,5 мг) пациентами с ВИЧ, получающими комбинацию абакавир/долутегравир/ламивудин (600 мг/50 мг/300 мг один раз в сутки), привел к примерно трехкратному увеличению AUC риоцигуата (0-∞) по сравнению с описанной в литературе AUC риоцигуата (0-∞), отмеченной у здоровых пациентов. Возможно,

потребуется уменьшить дозу ридоцигуата. Рекомендации по дозированию см. в инструкции по применению ридоцигуата.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как правило, при принятии решения о применении антриретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин, а также для последующего снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденным, во внимание принимаются как данные исследований на животных, так и клинический опыт применения у беременных женщин. Исследования на животных выявили наличие токсического действия абакавира на развитие эмбриона и плода крыс, однако у кроликов данного влияния не наблюдалось.

Результаты исследований на животных продемонстрировали канцерогенность абакавира, однако клиническая значимость полученных данных для человека неизвестна. Было показано, что у человека абакавир и/или его метаболиты проникают через плаценту.

Более 800 исходов беременностей у женщин, принимавших абакавир в первом триместре, и более 1000 исходов беременностей у женщин, получавших абакавир во втором и третьем триместрах, указывают на отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия абакавира. На основе этих данных мальформативный риск для человека маловероятен.

Митохондриальная дисфункция

Было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов *in vitro* и *in vivo* вызывают митохондриальные повреждения различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных младенцев, которые внутриутробно и/или после рождения получали аналоги нуклеозидов (см. раздел 4.4).

Лактация

Абакавир и его метаболиты выделяются с грудным молоком у крыс. Абакавир также выделяется и в женское молоко. Данные по безопасности применения абакавира у детей в возрасте до 3 месяцев отсутствуют. Женщинам, живущим с ВИЧ-инфекцией рекомендуется не кормить ребенка грудью, чтобы предотвратить его заражение ВИЧ.

Фертильность

Исследования на животных показали, что абакавир не оказывает влияния на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами

Данных о влиянии абакавира на способность управлять автотранспортом и обращаться с механизмами не имеется.

4.8 Нежелательные реакции

Природа многих побочных реакций, наблюдаемых у пациентов, получающих Зиаген, до конца не ясна. Являются ли эти нежелательные явления следствием применения Зиаген или большого количества других препаратов, одновременно назначаемых с ним, или они обусловлены самим заболеванием, не установлено. Многие из перечисленных ниже побочных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, сонливость, сыпь) часто наблюдаются у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому при появлении данных симптомов необходимо тщательное обследование пациента для подтверждения или исключения гиперчувствительности (см. раздел 4.4). Поступали очень редкие сообщения о мультиформной эритеме, синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе, при этом нельзя было исключить гиперчувствительность к абакавиру. В таких ситуациях следует отменить все препараты, содержащие абакавир, при этом возобновление приема запрещено.

Большинство приведенных ниже нежелательных реакций не ограничивают применение Зиаген. В зависимости от частоты выявления их можно условно разделить на следующие категории: очень часто (частота выше 1/10), часто >1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), редко (>1/10000 до <1/1000) и очень редко (частота ниже 1/10 000).

Нарушения метаболизма и питания: часто – анорексия, очень редко – лактоацидоз.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея; редко – панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь (при отсутствии системных проявлений); очень редко – полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – лихорадка, сонливость, утомляемость.

Описание отдельных побочных реакций

Гиперчувствительность

Проявления реакции гиперчувствительности приведены ниже. Данные симптомы были выявлены в ходе клинических исследований и пост-маркетингового наблюдения. Симптомы, встречающиеся **не менее чем у 10%** пациентов с гиперчувствительностью, выделены **жирным шрифтом**.

Практически у всех пациентов с гиперчувствительностью при развитии этих реакций отмечаются лихорадка и/или сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная), хотя в некоторых случаях эти проявления отсутствуют. Другие основные симптомы включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и общие симптомы, такие как сонливость и недомогание.

Со стороны кожи: **сыпь** (обычно макуло-папулезная или уртикарная).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: **тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвление слизистой оболочки рта.

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

Со стороны нервной системы: **головная боль**, парестезии.

Со стороны крови: лимфопения.

Со стороны печени и поджелудочной железы: **повышение активности ферментов печени**, печеночная недостаточность.

Со стороны опорно-двигательной системы: **миалгии**, редко – миолиз, артралгии, повышение активности креатинфосфокиназы.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентрации креатинина в сыворотке, почечная недостаточность.

Прочие: **лихорадка, сонливость, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотония, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Продолжение приема Зиаген при развитии реакции гиперчувствительности приводит к усугублению симптомов и может угрожать жизни пациента; были зафиксированы редкие случаи со смертельным исходом.

Возобновление приема Зиаген пациентами с реакцией гиперчувствительности в анамнезе приводит к развитию повторной реакции в течение нескольких часов. Повторная реакция гиперчувствительности обычно протекает более тяжело, чем первая, и может проявляться угрожающей жизни артериальной гипотонией, вплоть до летального исхода. Нечасто реакции гиперчувствительности развивались при возобновлении терапии препаратом Зиаген после его отмены, вызванной появлением всего одного из основных симптомов этой реакции (см. выше). В редких случаях эта реакция возникает при возобновлении приема Зиаген пациентами, у которых до отмены препарата не отмечалось никаких симптомов гиперчувствительности.

Метаболические параметры

В ходе антиретровирусного лечения может происходить набор веса и увеличение уровня липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

Синдром восстановления иммунитета

На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомной оппортунистической инфекции или ее остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (такие как диффузный токсический зоб) также были описаны на фоне восстановления иммунитета, однако время их появления варьировало в более широких пределах, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Остеонекроз

Имеются сообщения о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общепризнанными факторами риска, распространенным ВИЧ-заболеванием или получающих длительно комбинированную антиретровирусную терапию. Частота развития остеонекроза неизвестна (см. раздел 4.4).

Изменения в лабораторных показателях

В контролируемых клинических исследованиях лабораторные отклонения, связанные с лечением препаратом Зиаген, встречались нечасто, различия между группой приема Зиаген и контрольной группой выявлено не было.

Применение у детей

1206 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте с трех месяцев до 17 лет были включены в исследование ARROW (COL105677), 669 из которых получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки (см. раздел 5.1). Никаких дополнительных проблем безопасности при применении препаратов у детей один или два раза в сутки по сравнению с взрослыми выявлено не было.

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Тел.: +375 17 354-53-53

Факс: +375 17 252-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях при применении Зиаген в разовых дозах до 1200 мг и суточных до 1800 мг не было выявлено нежелательных реакций отличных от тех, которые зафиксированы при приеме стандартных доз. Действие препарата в более высоких дозах до настоящего времени не изучено. В случае передозировки лекарственным средством Зиаген за пациентом устанавливают наблюдение для выявления симптомов токсичности и проводят стандартное поддерживающее лечение. Эффективность перитонеального диализа и гемодиализа для выведения абакавира неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05A F06.

Механизм действия

Абакавир – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, обладающий сильной селективной ингибирующей активностью в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму, карбовир-5'-трифосфат (ТФ). По данным исследований *in vitro*, противовирусное действие препарата обусловлено ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву синтеза ДНК на матрице вирусной РНК и остановке репликации ВИЧ. Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при сочетании последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) неврирапином или ингибитором протеазы (ИП) ампренавиром.

Резистентность

Резистентность in vitro

В полученных *in vitro* штаммах ВИЧ-1, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) — M184V, K65R, L74V и Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* формируется относительно медленно, требуя множественных мутаций для соответствующего клинического увеличения EC₅₀ по сравнению с «диким» штаммом вируса.

Резистентность in vivo (пациенты, ранее не получавшие лечение)

В базовых клинических исследованиях было продемонстрировано, что в изолятах у большинства пациентов, у которых наблюдается вирусологическая неэффективность при использовании схемы лечения, включающей абакавир, отсутствовали какие-либо изменения, связанные с НИОТ, по сравнению с базисными показателями (45%), либо наблюдалась только селекция M184V или M184I (45%). Общая частота селекции M184V или M184I была высокой (54%), при этом менее часто наблюдалась селекция L74V (5%), K65R (1%) и Y115F (1%). Было установлено, что включение зидовудина в схему лечения снижает частоту селекции L74V и K65R в присутствии абакавира (с зидовудином: 0/40, без зидовудина: 15/192, 8%).

Терапия	Абакавир + Комбивир¹	Абакавир + ламивудин + ННИОТ	Абакавир + ламивудин + ПИ (или ПИ/ритонавир)	Всего
Количество субъектов	282	1094	909	2285
Количество случаев вирусологической неэффективности	43	90	158	291
Количество генотипов при лечении	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)

K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
MPAT³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Комбивир является комбинированным препаратом с фиксированными дозами, включающим ламивудин и зидовудин.
2. Включает три случая невирусологической неэффективности и четыре случая неподтвержденной вирусологической неэффективности.
3. Количество субъектов с ≥ 1 мутацией резистентности к аналогам тимидина (MPAT).
ННИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ПИ = протеазы ингибитор

MPAT могут возникать в случае, когда аналоги тимидина применяются совместно с абакавиром. Согласно мета-анализу шести клинических исследований, MPAT не были выявлены при применении режимов терапии, включавших абакавир без зидовудина (0/127), однако выявлялись при назначении режимов терапии, включавших абакавир и аналог тимидина зидовудин (22/86, 26%).

Резистентность in vivo (пациенты, ранее получавшие лечение)

Клинически значимое снижение чувствительности к абакавиру было продемонстрировано с использованием клинических изолятов пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, которые ранее получали лечение другими нуклеозидными ингибиторами и имеют резистентность к ним. Согласно мета-анализу пяти клинических исследований, в которых абакавир добавляли с целью интенсификации терапии, с участием 166 субъектов, у 123 (74%) из них имелась мутация M184V/I, у 50 (30%) – T215Y/F, у 45 (27%) – M41L, у 30 (18%) – K70R, у 25 (15%) – D67N. K65R отсутствовала, а L74V и Y115F наблюдались нечасто ($\leq 3\%$). С помощью логистического регрессионного моделирования прогностического значения для генотипа (скорректировано на базисное значение РНК ВИЧ-1 [вРНК] в плазме, количество клеток CD4+, количество и продолжительность предыдущих антиретровирусных терапий) было продемонстрировано, что присутствие 3 и более мутаций, связанных с резистентностью к НИОТ, ассоциировалось со снижением ответа на неделе 4 ($p=0,015$), или с присутствием 4 и более мутаций в середине 24-ой недели ($p\leq 0,012$). Кроме того, инсерционный комплекс 69 или мутация Q151M, которые обычно обнаруживаются в сочетании с A62V, V75I, F77L и F116Y, обуславливают высокий уровень резистентности к абакавиру.

Исходная мутация обратной транскриптазы	Неделя 4 (n = 166)		
	n	Медиана изменения вРНК (log ₁₀ копий /мл)	Доля с <400 копиями/м л вРНК
Отсутствует	15	-0,96	40%
Только M184V	75	-0,74	64%
Любая одна НИОТ- ассоциированная мутация	82	-0,72	65%
Любые две НИОТ- ассоциированные мутации	22	-0,82	32%
Любые три НИОТ- ассоциированные мутации	19	-0,30	5%
Четыре и более НИОТ- ассоциированных мутации	28	-0,07	11%

Фенотипическая резистентность и перекрестная резистентность

Фенотипическая резистентность к абакавиру обязательно предполагает наличие M184V в сочетании с одной другой абакавир-селективной мутацией или наличие M184V с несколькими МРАТ. Фенотипическая перекрестная резистентность в отношении других НИОТ при мутации только M184V или M184I ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир сохраняют свой антиретровирусный эффект против таких вариантов ВИЧ-1. Присутствие M184V в сочетании с K65R действительно обуславливает перекрестную резистентность между абакавиром, тенофовиром, диданозином и ламивудином, а M184V в сочетании с L74V приводит к перекрестной резистентности между абакавиром, диданозином и ламивудином. Присутствие M184V в сочетании с Y115F обуславливает перекрестную резистентность между абакавиром и ламивудином. Надлежащее применение абакавира может быть обеспечено посредством использования текущих рекомендованных алгоритмов определения резистентности. Перекрестная резистентность между абакавиром и антиретровирусными препаратами других классов (например, ПИ или ННИОТ) является маловероятной.

Клиническая эффективность и безопасность

Демонстрация пользы применения препарата Зиаген основана, главным образом, на результатах исследований, проводимых с участием взрослых пациентов, ранее не получавших лечение, с использованием режима терапии Зиаген 300 мг два раза в сутки в комбинации с зидовудином и ламивудином.

Применение два раза в сутки (300 мг):

- *Взрослые пациенты, ранее не получавшие лечение*

Среди взрослых пациентов, получавших лечение абакавиром в комбинации с ламивудином и зидовудином, доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой (<400 копий/мл) составляла около 70% (анализ популяции ИТТ [популяция пациентов, принимавших лечение после рандомизации] на неделе 48) с соответствующим увеличением количества клеток CD4.

В рамках одного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием взрослых пациентов проводилось сравнение комбинации абакавира, ламивудина и зидовудина с комбинацией индинавира, ламивудина и зидовудина. Ввиду высокой доли пациентов, досрочно завершивших участие в исследовании (42% пациентов прекратили рандомизированное лечение к неделе 48), невозможно сделать какой-либо окончательный вывод в отношении эквивалентности между схемами лечения на неделе 48. Хотя между схемами лечения, включающими абакавир и индинавир, наблюдался схожий противовирусный эффект в отношении доли пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой (≤ 400 копий/мл; анализ популяции ИТТ, 47% по сравнению с 49%; анализ популяции АТ [популяция пациентов, фактически получивших лечение в соответствии с протоколом], 86% по сравнению с 94% для комбинаций абакавира и индинавира соответственно), полученные результаты свидетельствовали в пользу комбинации с индинавиром, особенно среди пациентов с высокой вирусологической нагрузкой (>100,000 копий/мл до начала лечения; популяция ИТТ, 46% по сравнению с 55%; популяция АТ, 84% по сравнению с 93% для абакавира и индинавира соответственно).

В рамках многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования (CNA30024) 654 ВИЧ-инфицированных пациента, ранее не получавшие антиретровирусную терапию, были рандомизированы на лечение с применением абакавира 300 мг два раза в сутки или зидовудина 300 мг два раза в сутки, оба в комбинации с ламивудином 150 мг два раза в сутки и эфавирензом 600 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения в двойных слепых условиях составляла не менее 48 недель. В популяции ИТТ у 70% пациентов в группе абакавира, по сравнению с 69% пациентов в группе зидовудина, наблюдался вирусологический ответ в виде уровня РНК ВИЧ-1 в плазме, составляющего ≤ 50 копий/мл к неделе 48 (точечная оценка для разницы между схемами лечения: 0.8, 95% ДИ -6.3, 7.9). В рамках анализа популяции АТ разница между двумя группами лечения была более заметной (88% пациентов в группе абакавира по сравнению с 95% пациентов в группе зидовудина (точечная оценка для разницы между схемами лечения: -6.8, 95% ДИ -11.8; -1.7). Тем не менее, оба анализа согласовывались с выводом о наименьшей эффективности для двух групп лечения.

ACTG5095 представляло собой рандомизированное (1:1:1) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 1147 инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в рамках которого проводилось сравнение 3 схем лечения: зидовудин (ZDV), ламивудин (3TC), абакавир (ABC), эфавиренз (EFV) по сравнению с ZDV/3TC/EFV и по сравнению с ZDV/3TC/ABC. Спустя средний период наблюдения, составляющий 32 недели, было продемонстрировано, что тройная терапия с помощью трех нуклеозидов ZDV/3TC/ABC

имеет меньшую вирусологическую эффективность по сравнению с двумя другими группами лечения независимо от исходного значения вирусной нагрузки (< или > 100 000 копий/мл), при этом у 26% субъектов в группе ZDV/3TC/ABC, 16% субъектов в группе ZDV/3TC/EFV и 13% субъектов в группе 4 препаратов наблюдалась вирусологическая неэффективность лечения (уровень РНК ВИЧ >200 копий/мл). На неделе 48 доля пациентов с РНК ВИЧ < 50 копий/мл составила 63%, 80% и 86% для групп ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV и ZDV/3TC/ABC/EFV, соответственно. На данном этапе Независимый комитет по мониторингу данных безопасности исследования распорядился прекратить участие пациентов из группы ZDV/3TC/ABC ввиду более высокой доли пациентов с вирусологической неэффективностью лечения. Остальные группы лечения продолжали участие в исследовании в слепых условиях. Спустя средний период наблюдения, составляющий 144 недели, у 25% субъектов в группе ZDV/3TC/ABC/EFV и 26% субъектов в группе ZDV/3TC/EFV наблюдалась вирусологическая неэффективность лечения. Между двумя группами лечения не наблюдалось существенной разницы в показателе времени до первого случая вирусологической неэффективности (p=0,73, логранговый критерий). В данном исследовании добавление ABC к ZDV/3TC/EFV существенно не улучшило эффективность лечения.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Вирусологическая неэффективность (РНК ВИЧ > 200 копий/мл)	32 недели	26%	16%	13%
	144 недели	-	26%	25%
Вирусологический успех (неделя 48, РНК ВИЧ < 50 копий/мл)		63%	80%	86%

- *Взрослые пациенты, ранее получавшие лечение*

У взрослых пациентов с умеренным опытом антиретровирусной терапии добавление абакавира к комбинированной антиретровирусной терапии обеспечило незначительное преимущество в отношении снижения вирусной нагрузки (медиана изменений составила 0,44 log₁₀ копий/мл на неделе 16).

У пациентов, ранее получавших лечение с множеством НИОТ, уровень эффективности абакавира очень низкий. Степень пользы применения препарата в рамках новой комбинированной схемы лечения будет зависеть от характера и продолжительности предшествующей терапии, которая могла привести к развитию вариантов ВИЧ-1 с перекрестной резистентностью к абакавиру.

Применение один раз в сутки (600 мг):

- *Взрослые пациенты, ранее не получавшие лечение*

Режим применения абакавира один раз в сутки подкрепляется результатами, полученными в рамках 48-недельного многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования (CNA30021), которое проводилось с участием 770 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечение. В него были включены преимущественно ВИЧ-инфицированные пациенты без симптомов заболевания в Стадии А согласно классификации Центра контроля и профилактики заболеваний (ЦКПЗ) США. Пациенты были рандомизированы на получение абакавира 600 мг один раз в сутки или 300 мг два раза в сутки в комбинации с эфавирензом и ламивудином один раз в сутки. Аналогичный уровень клинического успеха (точечная оценка для разницы между схемами лечения -1.7, 95% ДИ -8.4, 4.9) наблюдался для обеих схем лечения. На основе этих результатов можно с 95% вероятностью сделать вывод о том, что истинная разница составляет не более 8,4% в пользу схемы лечения два раза в сутки. Такая потенциальная разница достаточна мала для общего вывода о меньшей эффективности при применении абакавира один раз в сутки по сравнению с применением абакавира два раза в сутки.

В обеих группах лечения – один раз в сутки и два раза в сутки – наблюдалась аналогичная низкая общая частота возникновения случаев вирусологической неэффективности (вирусная нагрузка >50 копий/мл) (10% и 8% соответственно). В пределах выборки небольшого размера для генотипического анализа отмечалась тенденция к более высокой частоте наблюдения НИОТ-ассоциированных мутаций в группе, принимавшей абакавир один раз в сутки, по сравнению с группой, принимавшей препарат два раза в сутки. Ввиду ограниченных данных, полученных в этом исследовании, невозможно сделать какой-либо однозначный вывод. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные в отношении долгосрочного применения абакавира один раз в сутки (более 48 недель).

- *Взрослые пациенты, ранее получавшие лечение*

В исследовании CAL30001 182 пациента со статусом вирусологической неэффективности, ранее получавшие лечение, были рандомизированы на получение в течение 48 недель лечения с помощью комбинации абакавира/ламивудина с фиксированными дозировками (КФД) один раз в сутки либо абакавира 300 мг два раза в сутки плюс ламивудина 300 мг один раз в сутки, при этом обе схемы использовались в комбинации с тенофовиром и ПИ или ННИОТ. В группе, получавшей КФД, наблюдалась меньшая эффективность по сравнению с группой, принимавшей абакавир два раза в сутки, о чем свидетельствует аналогичное снижение уровня РНК ВИЧ-1 согласно показателю, рассчитанному как средняя площадь под кривой минус базисное значение (AAUCMB, -1,65 log₁₀ копий/мл по сравнению с -1,83 log₁₀ копий/мл соответственно, 95% ДИ -0.13, 0.38). Доли пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (50% по сравнению с 47%) и < 400 копий/мл (54% по сравнению с 57%) также были аналогичными в каждой из групп (популяция ИТТ). Тем не менее, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в данное исследование были включены лишь пациенты с умеренным опытом предшествующего лечения, при этом между группами лечения наблюдался дисбаланс по базисному показателю вирусной нагрузки.

В исследовании ESS30008 260 пациентов с вирусологической супрессией при применении терапии первой линии, включающей абакавир 300 мг плюс ламивудин 150 мг, оба из которых принимались два раза в сутки, и ПИ или ННИОТ, были рандомизированы на продолжение применения данной схемы лечения либо на переход на абакавир/ламивудин КФД плюс ПИ или ННИОТ в течение 48 недель.

Результаты указывают на то, что в группе получавших КФД пациентов наблюдался схожий вирусологический исход (неменьшая эффективность), по сравнению с таковым в группе получавших абакавир плюс ламивудин, с учетом соотношения субъектов с уровнем РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (90% и 85% соответственно, 95% ДИ -2.7, 13.5).

Дополнительная информация:

По-прежнему не оценены в полной мере безопасность и эффективность препарата Зиаген в рамках нескольких различных многокомпонентных схем лечения (в частности, в комбинации с ННИОТ).

Было продемонстрировано, что абакавир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) (см. раздел 5.2) и снижает уровень РНК ВИЧ-1 в СМЖ. Тем не менее, не наблюдалось какое-либо влияние на нейропсихологические показатели в случаях, когда препарат назначали пациентам с комплексом СПИД-деменция.

Популяция детского возраста:

Было проведено рандомизированное сравнение схем, включающих применение абакавира и ламивудина один раз в сутки либо два раза в сутки, в рамках рандомизированного многоцентрового контролируемого исследования ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста. 1206 пациентов детского возраста (от 3 месяцев до 17 лет) были включены в испытание ARROW (COL105677) и получали лечение в зависимости от диапазона массы тела в соответствии с указаниями, приведенными в Рекомендациях ВОЗ по лечению (Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у младенцев и детей, 2006 г.). Спустя 36 недель лечения, предусматривающего прием абакавира и ламивудина два раза в сутки, 669 субъектов, удовлетворяющих критериям, были рандомизированы на продолжение приема препаратов два раза в сутки либо на переход на прием абакавира и ламивудина один раз в сутки в течение, по крайней мере, 96 недель. Следует отметить, что в данном исследовании не приведены клинические данные в отношении детей в возрасте до одного года. Результаты обобщаются в нижеприведенной таблице:

Вирусологический ответ с учетом уровня РНК ВИЧ-1 в плазме, составляющего менее 80 копий/мл, на неделе 48 и неделе 96 в исследовании ARROW с рандомизацией на получение абакавира + ламивудина один раз в сутки либо два раза в сутки (наблюдательный анализ)

	Два раза в сутки N (%)	Один раз в сутки N (%)
Неделя 0 (после ≥36 недель лечения)		

РНК ВИЧ-1 в плазме <80 копий/мл	250/331 (76)	237/335 (71)
Разность рисков (один раз в сутки – два раза в сутки)	-4,8% (95% ДИ от -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Неделя 48		
РНК ВИЧ-1 в плазме <80 копий/мл	242/331 (73)	236/330 (72)
Разность рисков (один раз в сутки – два раза в сутки)	-1,6% (95% ДИ от -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Неделя 96		
РНК ВИЧ-1 в плазме <80 копий/мл	234/326 (72)	230/331 (69)
Разность рисков (один раз в сутки – два раза в сутки)	-2,3% (95% ДИ от -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Для группы, принимающей комбинацию абакавир+ламивудин один раз в сутки, была продемонстрирована меньшая эффективность по сравнению с группой, принимавшей препараты два раза в сутки, согласно предварительно заданному пределу наименьшей эффективности, равному -12%, для первичной конечной точки, составляющей <80 копий/мл на неделе 48, а также на неделе 96 (вторичная конечная точка), и для всех остальных протестированных пороговых значений (<200 копий/мл, <400 копий/мл, <1000 копий/мл), при этом все из них строго удовлетворяли данному пределу наименьшей эффективности. На основе проверки подгрупповых анализов на гетерогенность со сравнением приема препаратов один раз в сутки и два раза в сутки было продемонстрировано отсутствие значительного влияния со стороны таких параметров, как пол, возраст или вирусная нагрузка в момент рандомизации. Сделанные выводы указывают на меньшую эффективность независимо от метода анализа.

В отдельном исследовании, в котором проводилось сравнение применения у детей демаскированных комбинаций НИОТ (с замаскированным нелфинавиром или без него), у большей доли пациентов, получавших лечение абакавиром и ламивудином (71%) или абакавиром и зидовудином (60%), уровень РНК ВИЧ-1 составлял ≤400 копий/мл на неделе 48, по сравнению с пациентами, которых лечили с применением ламивудина и зидовудина (47%) [p=0,09, анализ популяции ITT]. Аналогичным образом, у большей доли детей, которые получали лечение с применением абакавир-содержащих комбинаций, уровень РНК ВИЧ-1 составлял ≤50 копий/мл на неделе 48 (53%, 42% и 28% соответственно, p=0,07).

В фармакокинетическом исследовании (PENTA 15) четыре ребенка с вирусологически контролируемым состоянием в возрасте младше 12-ти месяцев были переведены с применения абакавира плюс ламивудина в виде раствора для приема внутрь два раза в сутки на схему один раз в сутки. У трех субъектов отмечалась неопределяемая вирусная нагрузка, а у одного субъекта уровень РНК ВИЧ в плазме крови составил 900 копий/мл на неделе 48. Какие-либо проблемы, касающиеся профиля переносимости, у данных субъектов не наблюдались.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Абакавир быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83%. Среднее время достижения максимальной концентрации (t_{max}) при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1,5 ч и около 1,0 ч – для раствора.

При приеме терапевтических доз 300 мг 2 раза в сутки средние значения C_{max} (максимальная концентрация) и C_{min} (минимальная концентрация) абакавира при достижении равновесного состояния составляют в среднем 3,00 мкг/мл (30%) и 0,01 мкг/мл (99%) соответственно. АUC в течение 12-часового периода между приемом доз – в среднем 6,02 мкг·ч·мл⁻¹ (29%), что эквивалентно АUC в течение суток - около 12 мкг·ч·мл⁻¹. Значение C_{max} для раствора для приема внутрь несколько выше, чем для таблеток. После приема таблетки абакавира в дозе 600 мг C_{max} составляет в среднем около 4,26 мкг/мл (28%), а АUC_∞ – в среднем 11,95 мкг·ч·мл⁻¹ (21%).

Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает C_{max} , но не влияет на АUC. Поэтому абакавир можно принимать как с пищей, так и без нее.

Прием раскрошенной таблетки с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакокинетику и, следовательно, на клиническую эффективность. Это заключение основано на физиохимических и фармакокинетических данных, предполагая, что пациент раскрошит и добавит в пищу или жидкость всю таблетку и примет немедленно внутрь.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Объем распределения абакавира при внутривенном введении составляет около 0,8 л/кг, что свидетельствует о его способности легко проникать в ткани.

В исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, что абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом соотношение АUC абакавира в СМЖ к АUC абакавира в плазме составляет 30-44%. Значения максимальной концентрации в 9 раз превышают IC₅₀ абакавира 0,08 мкг/мл или 0,26 мкМ при режиме 600 мг 2 раза в сутки.

В исследованиях *in vitro* установлено, что в терапевтических дозах абакавир в слабой степени или умеренно (примерно на 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Это свидетельствует о том, что взаимодействие абакавира с другими препаратами путем их вытеснения из соединения с белками плазмы маловероятно.

Биотрансформация

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени, и с мочой в неизменном виде выделяется менее 2% принятой дозы препарата. В организме человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы и путем глюкуронидирования с образованием 5'-карбоновой кислоты и 5'-глюкуронида, составляющих около 66% от общего количества введенной дозы препарата. Эти метаболиты экскретируются с мочой.

Выведение

В среднем период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. Длительный прием абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки не приводит к значимой кумуляции

препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно с мочой. Около 83% введенной дозы выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизменном виде, а оставшееся количество – с калом.

Внутриклеточная фармакокинетика

По данным исследования у 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших абакавир в дозе 300 мг 2 раза в сутки и только одну дозу (300 мг) перед 24-часовым периодом сбора проб для анализа, среднее геометрическое терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) внутриклеточного карбовири-ТФ в равновесном состоянии составляет 20,6 ч (аналогичный показатель для концентрации абакавира в сыворотке – 2,6 ч). В перекрестном клиническом исследовании у 27 ВИЧ-инфицированных пациентов внутриклеточное содержание карбовири-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг 1 раз в сутки, по сравнению с приемом абакавира 300 мг дважды в сутки (увеличение площади под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии за 24 часа ($AUC_{24,ss}$) на 32%, максимальной суточной концентрации в равновесном состоянии ($C_{max\ 24,ss}$) на 99% и минимальной концентрации перед приемом следующей дозы ($C_{through}$) на 18%). Полученные данные выступают в поддержку применения абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, эффективность и безопасность приема абакавира один раз в сутки была показана в базовом клиническом исследовании (CNA30021).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется в основном в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд - Пью), получавших однократную дозу 600 мг; медианное значение AUC составило 24,1 (10,4 – 54,8) $\text{мкг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении AUC в среднем (90% ДИ) в 1,89 [1,32; 2,70] раза и периода полувыведения в 1,58 [1,22; 2,04] раза. Дать окончательных рекомендаций по снижению дозы у пациентов с легкими нарушениями функции печени не представляется возможным в связи со значительной вариабельностью экспозиции абакавира.

Абакавир не рекомендуется к применению пациентами с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени; менее 2% его выводится почками в неизменном виде. Фармакокинетика абакавира в терминальной стадии почечной недостаточности примерно такая же, как при нормальной функции почек. Поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. На основе ограниченного опыта применения следует избегать применения препарата Зиаген у пациентов с терминальной стадией заболевания почек.

Дети

По данным клинических исследований у детей, абакавир быстро и хорошо всасывается при применении у детей в форме раствора для приема внутрь и таблеток. Было продемонстрировано, что при применении в одинаковых дозах экспозиция абакавира в плазме крови одинаковая, независимо от лекарственной формы. У детей, принимающих абакавир в форме раствора для приема внутрь согласно рекомендуемой схеме дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови сходна с таковой у взрослых. У детей, принимающих внутрь таблетки согласно рекомендуемой схеме, экспозиция абакавира в плазме крови выше, чем у детей, принимающих раствор для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг.

Данные по безопасности недостаточны для рекомендации применения абакавира у детей в возрасте до 3 месяцев. Доступные ограниченные данные свидетельствуют, что при применении препарата у новорожденных в возрасте до 30 дней в дозе 2 мг/кг AUC схожа или выше таковой при применении препарата в дозе 8 мг/кг у детей более старшего возраста.

Фармакокинетические данные были получены в рамках трех фармакокинетических исследований (PENTA 13, PENTA 15 и ФК исследование ARROW), в которых принимали участие дети в возрасте младше 12-ти лет. Полученные данные представлены в нижеприведенной таблице:

Обобщение равновесных значений AUC (0-24) (мкг·ч/мл) абакавира в плазме крови и статистическое сравнение перорального применения один раз сутки и два раза в сутки между исследованиями

Исследование	Возрастная группа	Абакавир 16 мг/кг один раз в сутки Геометрическое среднее (95% ДИ)	Абакавир 8 мг/кг два раза в сутки Геометрическое среднее (95% ДИ)	Сравнение дозирования один раз в сутки и два раза в сутки Отношение геометрических средних (90% ДИ)
ФК исследование ARROW Часть 1	3 – 12 лет (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 – 12 лет (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 – 36 месяцев (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

В исследовании PENTA 15 геометрическое среднее значение AUC(0-24) абакавира в плазме крови (95% ДИ) у четырех субъектов в возрасте младше 12 месяцев, которые были переведены с дозирования два раза в сутки на дозирование один раз в сутки (см. раздел 5.1), составило 15,9 (8,86; 28,5) мкг·ч/мл при приеме препарата один раз в сутки и 12,7 (6,52; 24,6) мкг·ч/мл при приеме препарата два раза в сутки.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась.

5.3 Данные доклинической безопасности

Абакавир не проявил мутагенность в бактериологических анализах, но показал активность *in vitro* в анализе хромосомных aberrаций лимфоцитов человека, анализе лимфомы мышей и микроядерном тесте *in vivo*. Эти данные согласуются с известной активностью других нуклеозидных аналогов. Эти результаты показывают, что абакавир имеет слабый потенциал вызывать хромосомные повреждения как *in vitro*, так и *in vivo* при высоких испытуемых концентрациях.

Исследования канцерогенности на мышах и крысах при приеме абакавира внутрь показали увеличение частоты новых случаев злокачественных и доброкачественных опухолей. Злокачественные опухоли возникали в железе крайней плоти у самцов и клиторальной железе у самок обоих видов, а у крыс – в щитовидной железе у самцов и печени, мочевом пузыре, лимфатических узлах и подкожной ткани у самок.

Большинство этих опухолей возникали при максимальной дозе абакавира 330 мг/кг/сут у мышей и 600 мг/кг/сут у крыс. Исключением стала опухоль железы крайней плоти, которая возникла у мышей при дозе 110 мг/кг. Системное воздействие на уровне отсутствия эффекта у мышей и крыс было эквивалентно 3- и 7-кратному системному воздействию на человека во время проведения терапии. Несмотря на то, что возможность формирования злокачественного новообразования у человека не установлена, эти данные предполагают, что потенциальная клиническая польза перевешивает риск заболевания у человека.

В доклинических токсикологических исследованиях было показано, что лечение абакавиром увеличивает массу печени у крыс и обезьян. Клиническая значимость данного открытия не установлена. Клинические исследования не подтверждают гепатотоксичность абакавира. Кроме того, у человека не наблюдалось самоиндукции метаболизма абакавира или индукции метаболизма других лекарственных средств, метаболизируемых в печени.

Легкая дегенерация миокарда в сердце мышей и крыс наблюдалась после приема абакавира в течение двух лет. Системное воздействие превышало расчетное системное воздействие на человека в 7-24 раз. Клиническая значимость данного наблюдения не изучалась.

В исследованиях репродуктивной токсичности токсичность для эмбриона и плода наблюдалась у крыс, но не у кроликов. Эти данные включали снижение массы тела плода, отек плода и увеличение числа отклонений/пороков развития скелета, раннюю внутриутробную смерть и мертворождение. Невозможно сделать вывод о тератогенном потенциале абакавира из-за токсичности для эмбриона и плода.

Исследование репродуктивной токсичности на крысах показало, что абакавир не влияет на фертильность самцов или самок.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая,
натрия крахмалгликолят тип А,
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный.

Оболочка таблетки:

опадрай жёлтый YS-1-12789-A (метилгидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E171), триацетин, железа оксид желтый (E172), полисорбат 80).

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги или блистер из ПВХ/алюминиевой фольги/бумаги. По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Brentford Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения:

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK
980 Грейт Вест Роуд Brentфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West
Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: qdnr.complaints@gsk.com.

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

7588/06/07/11/16/18/23

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 8 июля 1999 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 05.10.2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

07.2023