

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «31» Марта 2020 г.  
№ N027795

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

КИВЕКСА®

#### **Международное непатентованное название**

Нет

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации. Ламивудин и абакавир.

Код АТХ J05AR02

#### **Показания к применению**

Препарат Кивекса® назначается в составе комбинированной антиретровирусной терапии для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), у взрослых.

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Перед началом лечения абакавиром необходимо провести скрининг на наличие аллеля HLA-B\*5701 у любого ВИЧ-инфицированного пациента независимо от его расовой принадлежности. Абакавир не следует использовать у пациентов, в отношении которых имеются данные, что они несут аллель HLA-B\*5701.

### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

#### ***Противопоказания***

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, указанных в составе.

Дети и подростки до 18 лет

#### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Особые указания и меры предосторожности в отношении абакавира и ламивудина включены в данный раздел.

Других указаний и мер предосторожности, имеющих отношение к препарату Кивекса®, нет.

Хотя было доказано, что эффективная супрессия вируса при антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи ВИЧ при половых контактах, некоторый риск все же не может быть исключен. Предосторожности, препятствующие передаче вируса, следует соблюдать в соответствии с национальными нормативными документами.

#### ***Реакции гиперчувствительности***

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (HSR), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью с другими симптомами, указывающими на вовлечение многих органов. Реакции гиперчувствительности наблюдались при использовании абакавира, некоторые из которых были опасны для жизни, а в редких случаях приводили к летальному исходу при неправильном лечении.

Риск возникновения реакций гиперчувствительности к абакавиру высок у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B\*5701. Тем не менее, реакции гиперчувствительности к абакавиру отмечались (с меньшей частотой) и у пациентов, которые не являются носителями этого аллеля.

Поэтому необходимо соблюдать следующие правила:

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- Статус HLA-B\*5701 всегда должен быть определен до начала терапии.
- Препарат Кивекса® никогда не следует применять у пациентов с положительным статусом HLA-B\*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом HLA-B\*5701, у которых было подозрение на реакции гиперчувствительности к абакавиру при предыдущей схеме применения лекарственных средств, включавшей абакавир. (например, Зиаген, Тризивир, Триумек).
- Прием препарата Кивекса® **следует немедленно прекратить**, даже если пациент не является носителем аллеля HLA-B\*5701, когда есть подозрение на реакцию гиперчувствительности. Промедление в прекращении лечения препаратом Кивекса® после проявления гиперчувствительности может привести к опасной для жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Кивекса® в связи с подозрением на реакцию гиперчувствительности, применение препарата Кивекса® или **любого другого лекарственного средства, содержащего абакавир** (например, Зиагена, Тризивира, Триумека), **никогда не следует возобновлять**.
- Возобновление приема препаратов, содержащих абакавир, после подозрения на реакцию гиперчувствительности к абакавиру может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Этот рецидив обычно носит более тяжелый характер, чем первоначальное проявление, и может сопровождаться опасной для жизни гипотензией и привести к летальному исходу.
- Во избежание возобновления приема абакавира пациентам, у которых возникли подозрения на реакцию гиперчувствительности, следует дать указание ликвидировать оставшиеся таблетки Кивекса®.
- **описание гиперчувствительности к абакавиру**  
Гиперчувствительность к абакавиру была хорошо охарактеризована в процессе исследований и в период пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых шести недель (среднее время до начала проявления - 11 дней) от начала лечения абакавиром, **хотя эти реакции могут возникнуть в любое время в период терапии**. Почти все реакции гиперчувствительности к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь. Другие признаки и симптомы, которые

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

наблюдались как часть реакции гиперчувствительности к абакавиру, подробно описаны в разделе (Описание отдельных нежелательных реакций), в том числе респираторные и желудочно-кишечные симптомы. Важно отметить, что такие симптомы **могут привести к тому, что реакции гиперчувствительности будут ошибочно диагностированы как респираторные заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерит.**

Симптомы, связанные с реакцией гиперчувствительности, ухудшаются при продолжении терапии и могут быть опасными для жизни. Эти симптомы обычно проходят после прекращения приема абакавира.

В редких случаях пациенты, которые прекратили прием абакавира по другим причинам, а не из-за симптомов реакции гиперчувствительности, также испытывали опасные для жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром («Описание отдельных нежелательных реакций»). Возобновление приема абакавира у таких пациентов должно проводиться в условиях быстрого доступа к медицинской помощи.

#### Вес и показатели метаболизма

Во время антиретровирусной терапии может произойти увеличение веса и уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с борьбой с заболеванием и образом жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях имеются доказательства что повышение их уровня связано с лечением, тогда как в отношении увеличения веса нет убедительных доказательств его связи с каким-либо определенным препаратом. Для проведения мониторинга содержания липидов и глюкозы в крови следует ориентироваться на установленные руководящие принципы лечения ВИЧ. Нарушения уровня липидов следует вести в соответствии с клинической целесообразностью.

#### Панкреатит

Поступали сообщения о панкреатите, но причинно-следственная связь с ламивудином и абакавиром неясна.

#### Риск вирусологической неэффективности

- Тройная нуклеозидная терапия: сообщалось о высокой частоте вирусологической неэффективности и появлении резистентности на

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

ранней стадии, когда абакавир и ламивудин применялись в комбинации с тенофовиром дисопроксилфумаратом по схеме приема один раз в день.

- Риск вирусологической неэффективности при применении препарата Кивекса® может быть выше, при других вариантах лечения.

#### Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Кивекса® не была установлена у пациентов со значительными нарушениями функции печени. Кивекса® не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

У пациентов с ранее существовавшей дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит, отмечается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, они должны контролироваться в соответствии со стандартной практикой. Если есть свидетельства обострения заболевания печени у таких пациентов, следует рассмотреть возможность прерывания или прекращения лечения.

#### Пациенты, заражённые также вирусами хронического гепатита В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально фатальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С, просим обратиться также к соответствующей информации об этих лекарственных препаратах.

Если ламивудин используется одновременно для лечения ВИЧ и вируса гепатита В (ВГВ), дополнительную информацию, касающуюся использования ламивудина для лечения инфекции гепатита В, можно найти в Инструкциях по применению лекарственных препаратов, содержащих ламивудин, которые назначаются для лечения ВГВ.

Если прием препарата Кивекса® прекращается у пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ, рекомендуется проводить периодический мониторинг как печеночных проб, так и маркеров репликации ВГВ, так как отмена ламивудина может привести к резкому обострению гепатита (см. Инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих ламивудин, которые назначаются для лечения ВГВ).

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

### Митохондриальная дисфункция после внутриутробного заражения

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на митохондриальную функцию в различной степени, которая наиболее выражена при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных детей, подвергавшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию нуклеозидных аналогов: в основном это касается лечения по схемам, предполагающим применение зидовудина. Основными нежелательными реакциями являются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти реакции часто были транзиторными. Поступали редкие сообщения о неврологических расстройствах с поздним началом (гипертония, судороги, неадекватное поведение). Являются ли такие неврологические нарушения временными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Эти данные следует учитывать для любого ребенка, подвергшегося внутриутробному воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неизвестной этиологии, в частности, неврологических нарушений. Эти результаты не влияют на действующие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

### Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены, которые могут вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (часто называемая ПКП). Любые воспалительные симптомы должны быть оценены, и при необходимости проведено лечение. Поступали сообщения, что аутоиммунные расстройства (такие как болезнь

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Грейвса и аутоиммунный гепатит) также встречались при иммунной реактивации; однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии.

### Остеонекроз

Хотя его этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, употребление алкоголя, выраженную иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы, в частности, у пациентов на поздних стадиях ВИЧ и/или длительной КАРТ. Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они испытывают дискомфорт и боли в суставах, тугоподвижность суставов или затруднения при движении.

### Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать, что Кивекса® или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию, и что у них все еще могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под пристальным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения этих заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

### Инфаркт миокарда

При назначении препарата Кивекса® следует предпринять действия, чтобы попытаться минимизировать все поддающиеся коррекции факторы риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

### Лекарственные взаимодействия

Препарат Кивекса® не следует принимать с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин или препаратами, содержащими эмтрицитабин.

Комбинация ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

### Вспомогательные вещества

Препарат Кивекса® содержит азокраситель закатно-желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Препарат Кивекса® содержит абакавир и ламивудин, поэтому любые взаимодействия, определенные для каждого из этих препаратов, относятся и к препарату Кивекса®. Было продемонстрировано, что между абакавиром и ламивудином нет клинически значимых взаимодействий.

Абакавир метаболизируется ферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГТ) и алкогольдегидрогеназы; одновременное применение индукторов или ингибиторов ферментов УГТ или применение с соединениями, элиминируемыми при участии алкогольдегидрогеназы, может изменить воздействие абакавира. Ламивудин выводится через почки. Активная почечная секреция ламивудина с мочой опосредуется транспортными органическими катионами (ОКТ); Совместное применение ламивудина с ингибиторами ОКТ может усилить воздействие ламивудина.

Абакавир и ламивудин не подвергаются значительному метаболизму ферментами цитохрома P450 (такими как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), а также не ингибируют и не индуцируют эту ферментную систему. Следовательно, существует небольшой потенциал для взаимодействия с ингибиторами антиретровирусной протеазы, нуклеозидными и другими лекарственными средствами, метаболизируемыми основными ферментами P450.

Препарат Кивекса® не следует принимать с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин.

Приведенный ниже список не следует считать исчерпывающим, но он является репрезентативным в отношении исследуемых классов.

<b>Лекарственные препараты по терапевтическим областям</b>	<b>Изменение среднего геометрического значения взаимодействия (%) (Возможный механизм)</b>	<b>Рекомендации по одновременному назначению</b>
<b>Антиретровирусные лекарственные средства</b>		

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



Диданозин / Абакавир	Взаимодействие изучено	не	Индивидуальный подбор дозы не требуется
Диданозин/ Ламивудин	Взаимодействие изучено	не	
Зидовудин/ Абакавир	Взаимодействие изучено	не	
Зидовудин / Ламивудин Зидовудин 300 мг однократная доза Ламивудин 150 мг однократная доза	Ламивудин: AUC ↔ Зидовудин: AUC ↔		
Эмтрицитабин / Ламивудин			Из-за сходства препаратов Кивекса® не должна назначаться одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин.
<b>Антибактериальные лекарственные средства</b>			
Триметоприм / сульфаметоксазол (Котримоксазол) / Абакавир	Взаимодействие изучено	не	Индивидуальный подбор дозы препарата Кивекса® не требуется
Триметоприм / Сульфаметоксазол (Котримоксазол) / Ламивудин (160 мг / 800 мг один раз в день в течение 5 дней / 300 мг однократная доза)	Ламивудин: ↑ AUC 40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (ингибирование		Если назначение комотримоксазола оправданно, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Высокие дозы триметоприма / сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

	органического транспортера катионов)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (ПКП) и токсоплазма, не изучались и их следует избегать.
<b>Противомикобактериальные средства</b>		
Рифампицин / Абакавир	Взаимодействие не изучено  Потенциал небольшого снижения концентрации абакавира в плазме за счет индукции UGT.	Нет достаточных данных для рекомендации индивидуального подбора дозы
Рифампицин / Ламивудин	Взаимодействие не изучено	
<b>Противосудорожные средства</b>		
Фенобарбитал / Абакавир	Взаимодействие не изучено  Потенциал небольшого снижения концентрации абакавира в плазме за счет индукции UGT.	Нет достаточных данных для рекомендации индивидуального подбора дозы
Фенобарбитал / Ламивудин	Взаимодействие не изучено	
Фенитоин / Абакавир	Взаимодействие не изучено	Нет достаточных данных для

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или  
уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном  
документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

	Потенциал небольшого снижения концентрации абакавира в плазме за счет индукции UGT.	рекомендации индивидуального подбора дозы. Мониторинг концентраций фенитоина.
Фенитоин / Ламивудин	Взаимодействие не изучено	
<b>Антигистаминные препараты (антагонист гистаминового рецептора H2)</b>		
Ранитидин / Абакавир	Взаимодействие не изучено	Индивидуальный подбор дозы не требуется
Ранитидин/ Ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин удаляется почечной системой транспорта органических катионов только частично.	
<u>Циметидин</u> / Абакавир	Взаимодействие не изучено	Индивидуальный подбор дозы не требуется
<u>Циметидин</u> / Ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно.	

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

	<u>Циметидин Циметидин</u> удаляется почечной системой транспорта органических катионов только частично.	
<b>Цитотоксические препараты</b>		
Кладрибин/ Ламивудин	Взаимодействие не изучено  In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинированного применения в клинических условиях. Некоторые результаты исследований свидетельствуют в пользу возможного взаимодействия ламивудина и кладрибина	Следовательно, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется
<b>Опиоиды</b>		
Метадон / Абакавир (от 40 до 90 мг один раз в день в течение 14 дней / 600 мг разовая доза,	Абакавир: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35 %	Индивидуальный подбор дозы препарата Кивекса® не требуется

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

затем 600 мг два раза в день в течение 14 дней	Метадон: CL/F ↑22%	Коррекция дозы метадона маловероятна у большинства пациентов; иногда может потребоваться повторное титрование метадона.
Метадон / Ламивудин	Взаимодействие не изучено	
<b>Ретиноиды</b>		
<u>Ретиноидные соединения</u> (например, изотретиноин) / Абакавир	Взаимодействие не изучено Возможное взаимодействие по общему пути элиминации при участии алкогольдегидрогеназы.	Нет достаточных данных для рекомендации индивидуального подбора дозы.
<u>Ретиноидные соединения</u> (например, изотретиноин) /Ламивудин Исследования лекарственных взаимодействий не проводились	Взаимодействие не изучено	
<b>Разное</b>		
Этанол / Абакавир (0,7 г / кг разовая доза / 600 мг разовая доза)	Абакавир: ↑ AUC 41% Этанол: AUC ↔ (Ингибирование алкогольдегидрогеназы)	Индивидуальный подбор дозы не требуется
Этанол / Ламивудин	Взаимодействие не изучено	

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

<p>Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) / Ламивудин</p>	<p>Разовая доза перорального раствора ламивудина 300 мг Ламивудин: AUC↓14%, 32%, 36% C<sub>max</sub> ↓28%. 52%, 55%.</p>	<p>По возможности избегайте длительного одновременного применения препарата Кивекса® с лекарственными средствами, содержащими сорбитол или другие полиспирты осмотического действия или моносахаридные спирты (например, ксилит, маннит, лактит, мальтит). Рассмотрите возможность более частого мониторинга вирусной нагрузки ВИЧ-1, когда нельзя избежать длительного совместного применения указанных веществ.</p>
--	--	---

Сокращения: = ↑Увеличение; ↓ = уменьшение; = без существенных изменений; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C<sub>max</sub> = максимальная наблюдаемая концентрация; CL / F = кажущийся общий клиренс при пероральном приеме препарата.

### ***Специальные предупреждения***

#### **Беременность**

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

новорожденному, следует учитывать данные, полученные на животных, а также клинический опыт применения препарата у беременных женщин.

У беременных женщин, получавших абакавир, более 800 исходов после воздействия препарата в первом триместре и более 1000 исходов после его воздействия во втором и третьем триместрах указывают на отсутствие мальформативного эффекта и воздействия на плод/новорожденного. У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов после приема препарата в первом триместре и более 1000 исходов после приема препарата во втором и третьем триместре не указывают на мальформативный и фето/неонатальный эффект. Нет данных о применении Кивекса® при беременности, однако основываясь на этих данных, можно утверждать, что риск врожденных дефектов у людей маловероятен.

Пациентки с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита, которые лечатся лекарственным средством, содержащим ламивудин, например, препаратом Кивекса®, и впоследствии беременеют, должны учитывать возможность рецидива гепатита при прекращении приема ламивудина.

#### Митохондриальная дисфункция

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, вызывают различную степень повреждения митохондрий. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов.

#### Кормление грудью

Абакавир и его метаболиты выделяются в молоко кормящих крыс. Абакавир также выделяется с грудным молоком.

На основании данных от более чем 200 пар мать/ребенок, получавших лечение от ВИЧ, сывороточные концентрации ламивудина у детей на грудном вскармливании у матерей, получавших лечение от ВИЧ, очень низки (<4% от концентрации в материнской сыворотке) и неуклонно снижаются до неопределяемых уровней, когда дети на грудном

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

вскармливании достигают возраста 24 недель. Данные о безопасности абакавира и ламивудина при назначении детям в возрасте до трех месяцев отсутствуют.

ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется кормить своих детей грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Нет данных. Состояние пациента и профиль нежелательных реакций на препарат Кивекса® следует принимать во внимание при рассмотрении вопроса о способности пациента управлять автомобилем или работать с различными механизмами.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Терапия должна назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

### **Режим дозирования**

#### ***Взрослые***

Рекомендуемая доза препарата Кивекса® – одна таблетка один раз в день. Кивекса® – это таблетки с фиксированной дозой и ее не следует назначать пациентам, нуждающимся в корректировке дозы. Препараты абакавира или ламивудина могут применяться по отдельности в тех случаях, когда показано прекращение приема или коррекция дозы одного из активных веществ. В этих случаях врач должен обратиться к информации о фармацевтическом препарате по одному из этих лекарственных средств.

#### ***Особые популяции***

##### ***Пожилые***

В настоящее время фармакокинетические данные для пациентов старше 65 лет отсутствуют. Особая осторожность рекомендуется в этой возрастной группе в связи с возрастными изменениями, такими как снижение функции почек и изменение гематологических показателей.

##### ***Нарушение функции почек:***

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



Препарат Кивекса® не рекомендуется применять для лечения пациентов с клиренсом креатинина <50 мл / мин, так как необходимая коррекция дозы не может быть осуществлена (см. раздел 5.2).

*Нарушение функции печени:*

Абакавир метаболизируется в основном в печени. Данные по применению у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют, поэтому использование препарата Кивекса® не рекомендуется без настоятельной необходимости. Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (оценка 5-6 по шкале Чайлд-Пью) требуется тщательный мониторинг, включая мониторинг уровней абакавира в плазме, если это возможно (см. разделы 4.4 и 5.2).

*Детская популяция:*

Безопасность и эффективность препарата Кивекса® у детей весом менее 25 кг не установлена.

Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, но никакие рекомендации по режиму дозирования не могут быть даны.

Способ применения

Принимать перорально. Препарат Кивекса® можно применять независимо от приема пищи.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

**Передозировка**

*Симптомы:* симптомы острой передозировки соответствуют симптомам, перечисленным в разделе «Побочное действие».

*Лечение:* в случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью выявления признаков токсического действия препарата). При необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. В связи с тем, что ламивудин может быть выведен из организма путем диализа, лечение передозировки должно включать непрерывный гемодиализ. В настоящее время неизвестно, способствует ли перитонеальный диализ и гемодиализ выведению из организма абакавира.

***Рекомендуем обращаться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

## **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)**

### Краткое описание профиля безопасности

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в отношении препарата Кивекса®, соответствовали известным профилям безопасности абакавира и ламивудина при применении в качестве отдельных лекарственных средств. Что касается многих из этих нежелательных реакций неясно, связаны ли они с активным веществом, широким спектром других лекарственных средств, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или они являются результатом основного заболевания. Многие из нежелательных реакций, перечисленных в таблице ниже, встречаются часто (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, заторможенность, сыпь) у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому, пациенты с любым из этих симптомов должны быть тщательно оценены на наличие такой гиперчувствительности. Очень редко отмечались случаи мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, при которых нельзя было исключить гиперчувствительность к абакавиру. В таких случаях прием лекарственных средств, содержащих абакавир, следует окончательно прекратить.

### Перечень нежелательных реакций, представленный в виде списка

Нежелательные реакции, которые, по крайней мере возможно, связаны с абакавиром или ламивудином, перечислены по абсолютной частоте.

Частота встречаемости: очень часто ( $>1/10$ ), часто ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $>1/1,000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $>1/10,000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10,000$ ).

### Реакции на абакавир

#### *Часто*

- гиперчувствительность
- анорексия
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея
- лихорадка, заторможенность, усталость
- сыпь (без системных симптомов)

#### *Редко*

- сообщалось о панкреатите, но связь с применением абакавира под сомнением

#### *Очень редко*

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
- лактоацидоз

#### Реакции на ламивудин

##### *Часто*

- головная боль, бессонница
- тошнота, рвота, боли в животе или колики, диарея
- усталость, чувство общего недомогания, лихорадка.
- сыпь, алопеция
- артралгия, поражение мышц
- кашель, симптомы ринита

##### *Нечасто*

- преходящее повышение уровней ферментов печени (АСТ, АЛТ)
- нейтропения и анемия (иногда тяжелые), тромбоцитопения.

##### *Редко*

- молочнокислый ацидоз (перераспределение/накопление жира было выявлено у пациентов, принимающих антиретровирусную терапию. Данная патология имеет мультифакторную этиологию, включая комбинированное применение антиретровирусных препаратов)
- повышение уровней амилазы в сыворотке, сообщалось о случаях панкреатита
- рабдомиолиз
- гепатит
- отёк Квинке

##### *Очень редко*

- зарегистрированы случаи периферической нейропатии (или парестезии)
- истинная эритроцитарная аплазия
- лактоацидоз

#### Описание некоторых нежелательных реакций

##### Гиперчувствительность к абакавиру

Признаки и симптомы этой реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Они были идентифицированы либо по результатам исследований, либо по данным пострегистрационного наблюдения. Те симптомы, которые были отмечены не менее чем у 10% пациентов с реакцией гиперчувствительности, выделены жирным шрифтом.

Почти у всех пациентов, у которых развиваются реакции гиперчувствительности, наблюдаются лихорадка и/или сыпь (обычно

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

макулопапулезная или крапивница) как часть синдрома, однако имели место реакции без сыпи или лихорадки. Другие ключевые симптомы включают желудочно-кишечные, респираторные или общие симптомы, такие как вялость и недомогание.

Со стороны кожи

**Сыпь** (обычно макулопапулезная или крапивница)

*Со стороны ЖКТ*

**Тошнота, рвота, диарея, боли в животе, язвенный стоматит**

*Респираторный тракт*

**Одышка, кашель, боль в горле, синдром расстройства дыхания у взрослых, дыхательная недостаточность**

*Разное*

**Лихорадка, вялость, недомогание, отеки, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия**

*Неврология/психиатрия*

**Головные боли, парестезия**

*Гематологические симптомы*

**Лимфопения**

*Печень/поджелудочная*

**Повышенные показатели печеночных проб, гепатит, печёночная недостаточность**

*Мышечно-скелетные симптомы*

**Миалгия, редко – миолиз, артралгия, повышенная креатинфосфокиназа.**

*Урология*

Повышенный креатинин, почечная недостаточность

Симптомы, связанные с этой реакцией гиперчувствительности, ухудшаются при продолжении терапии и могут быть опасными для жизни, а в редких случаях приводить к летальному исходу.

Повторное применение абакавира после реакции гиперчувствительности к абакавиру приводит к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Этот рецидив реакции гиперчувствительности обычно более тяжелый, чем при первоначальном проявлении, и может включать угрожающую жизни гипотензию и смерть. Подобные реакции также возникали нечасто после повторного начала применения абакавира у тех пациентов, у которых до прекращения приема абакавира был только один из ключевых симптомов гиперчувствительности (см. выше); и в очень редких случаях также наблюдались у пациентов, которые возобновили

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

терапию без предшествующих симптомов реакции гиперчувствительности (то есть у пациентов, ранее считавшихся толерантными к абакавиру).

#### *Показатели метаболизма*

Вес и уровень липидов и глюкозы в крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии.

#### *Синдром иммунной реактивации*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось, что аутоиммунные расстройства (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) отмечаются при восстановлении иммунитета; однако сообщаемое время начала очень непостоянно, и эти события могут происходить через много месяцев после начала лечения.

#### *Остеонекроз*

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, прогрессирующим заболеванием ВИЧ или при длительным применением КАРТ. Частота этого явления неизвестна

#### *Детская популяция*

Никаких дополнительных проблем безопасности не было выявлено у детей, получавших дозу препарата один или два раза в день, по сравнению со взрослыми.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* абакавира сульфат 702 мг (эквивалентно 600 мг абакавира), ламивудин 300 мг,

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмал гликолят (тип А), магния стеарат,  
*состав оболочки:* опадрай оранжевый YS-1-13065-A (гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80 (E433), краситель Желтый «Солнечный закат» (E110).

**Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетки капсуловидной формы, покрытые оболочкой оранжевого цвета, с гравировкой «GS FC2» на одной стороне и гладкие – с другой.

**Форма выпуска и упаковка**

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

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

3 года.

Не принимать препарат по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ГлаксoСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша

(189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland)

Телефон 0 61 860 12 00

[www.gsk.com.pl](http://www.gsk.com.pl)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, UK)

Телефон +44 (0)20 8380 6200

[www.viivheathcare.com](http://www.viivheathcare.com)

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.**

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"  
Казахстан, город Алматы, Медеуский район, Проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адреса электронной почты: [EAEU.PV4customers@gsk.com](mailto:EAEU.PV4customers@gsk.com) (безопасность), [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com) (жалобы на качество, запросы медицинской информации)

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N027795

Дата решения: 31.03.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Бюрабекова Л. В.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе