

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «29» января 2019 г.  
№ N019562

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Зиаген®**

**Торговое название**

Зиаген®

**Международное непатентованное название**

Абакавир

**Лекарственная форма**

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл

**Состав**

1 мл раствора содержит

*активное вещество* – абакавира сульфат 23,4 мг<sup>1</sup> (эквивалентно 20,0 мг абакавира),  
*вспомогательные вещества*: сорбитол 70% (некристаллический)<sup>2</sup>, натрия сахарин,  
натрия цитрат, кислота лимонная безводная, пропиленгликоль,  
метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ароматизатор клубничный  
искусственный, ароматизатор банановый искусственный, кислота хлороводородная  
разбавленная и/или натрия гидроксид, вода очищенная.

**Описание**

Прозрачный или слегка опалесцирующий бледно-желтый раствор с характерным  
фруктовым запахом

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного применения. Противовирусные  
препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого  
действия. Нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы. Абакавир.

Код АТХ J05AF06

**Фармакологические свойства**

---

<sup>1</sup> - указанное количество абакавира сульфата пересчитывают на абакавир с помощью коэффициента  
1.17

<sup>2</sup> - сорбитол 70 % (кристаллический) ЕФ\* может быть заменен на сорбитол 70 % (некристаллический)  
ЕФ\*

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

После приема препарата внутрь абакавир быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. У взрослых абсолютная биодоступность составляет около 83%. Среднее время достижения максимальной сывороточной концентрации ( $t_{max}$ ) составляет 1 час. Нет наблюдаемых различий между AUC таблеток и раствора. В дозировке 300 мг два раза в день, среднее значение  $C_{max}$  и  $C_{min}$  абакавира составляет приблизительно 3,00 мкг/мл (30 %) и 0,01 мкг/мл (99 %), соответственно. Среднее значение (CV) AUC в течение 12 часового интервала между приемами препарата составило 6,02 мкг×ч/мл (29 %), что эквивалентно ежедневной AUC приблизительно 12,0 мкг×ч/мл. Среднее значение  $C_{max}$  у раствора для приема внутрь немного выше, чем у таблеток. После приема таблеток абакавира в дозировке 600 мг, среднее значение (CV) абакавира  $C_{max}$  составило приблизительно 4,26 мкг/мл (28 %), а среднее значение (CV)  $AUC_{\infty}$  составило 11,95 мкг×ч/мл (21 %).

Прием пищи замедляет всасывание абакавира и снижает максимальную концентрацию  $C_{max}$ , но не влияет на общую концентрацию в плазме AUC, поэтому Зиаген® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

### *Распределение*

После внутривенного введения вероятный объем распределения составляет около 0,8 л/кг, что указывает на свободное проникновение абакавира в ткани организма. Абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость: соотношение AUC в спинномозговой жидкости и плазме крови составляет от 30 до 44 %. Средняя концентрация абакавира в спинномозговой жидкости достигается через 1,5 часа и составляет 0,14 мкг/мл.

Максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 часа, но наблюдаемые значения в 9 раз превышают  $IC_{50}$  абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль (микромоль). Связывание с белками плазмы незначительное (приблизительно 49 %).

### *Метаболизм*

Зиаген® метаболизируется, главным образом, в печени. С мочой в неизменном виде выделяется менее 2 % от принятой дозы. Метаболизм Зиагена® в организме человека связан преимущественно с действием алкогольдегидрогеназы и образованием 5'-карбоновой кислоты и путем глюкуронирования с образованием 5'-глюкуронида, составляющего около 66 % от введенной дозы препарата. Метаболиты выводятся с мочой.

### *Выведение*

Период полувыведения Зиагена® составляет приблизительно 1,5 часа. После приема препарата, в дозе 300 мг, внутрь 2 раза в сутки значительной аккумуляции препарата не наблюдается. Выведение Зиагена® происходит посредством печеночного метаболизма с последующей экскрецией метаболитов с мочой. Около 83 % от принятой дозы выводится с мочой в виде метаболитов и неизменного препарата, остальная часть выводится с калом.

### *Нарушения функции печени*

Зиаген® метаболизируется преимущественно в печени. У пациентов с незначительными нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Child-Pugh) AUC абакавира была увеличена в среднем в 1,89 раза, а период полувыведения – в 1,58 раза. Незначительное нарушение функции печени не влияет на AUC метаболитов

абакавира, но снижает скорость образования и элиминации метаболитов. Для достижения терапевтического эффекта пациентам с незначительной степенью нарушения функции печени следует принимать Зиаген® по 10 мл 2 раза в сутки.

#### *Нарушения функции почек*

Абакавир, прежде всего, метаболизируется в печени с примерно 2 % абакавира и выводится в неизменном виде с мочой. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности схожа на пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

#### *Дети*

Абакавир быстро и хорошо всасывается у детей при приеме раствора и таблеток. Фармакокинетические параметры Зиагена® у детей сходны с таковыми у взрослых, однако, показатели плазменных концентраций у детей более изменчивы. Сравнительный анализ однократного приема препарата с двукратным режимом дозирования не показал влияния на величину AUC.

Недостаточно данных по безопасности для рекомендации к использованию абакавира детям младше 3 месяцев. Недостаточно данных по применению препарата у детей младше 3 месяцев. Ограниченные клинические данные показали, что при назначении препарата в дозе 2 мг/кг массы тела новорожденным в возрасте менее 30 дней жизни, показатель AUC оставался таким же, как при назначении препарата в дозе 8 мг/кг детям более старшего возраста.

#### *Пожилые пациенты*

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучена.

При лечении пожилых пациентов старше 65 лет следует помнить о том, что у них чаще имеет место снижение функции печени, почек и сердца, что они страдают многими сопутствующими заболеваниями и принимают большое число других препаратов, помимо антиретровирусных средств.

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Зиаген® относится к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Он является мощным селективным ингибитором ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая изоляты ВИЧ-1, со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, зальцитабину, диданозину или невирапину. Зиаген® подвергается внутриклеточному метаболизму до активного компонента карбовир-5-трифосфат (ТР). Механизм действия Зиагена® заключается в ингибировании фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи РНК и прекращению репликации вируса.

Антивирусная активность Зиагена в культуре клеток не подавляется при комбинации последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин или зидовудин) и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (невирапин) или ингибиторами протеазы (ампренавир).

#### *Фармакологические эффекты*

Развитие резистентности связано с генотипическими изменениями в определенной кодонной области обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность вируса к абакавиру развивается относительно медленно и требует наличия множественных мутаций для достижения 8-кратного увеличения IC50 по

сравнению с «диким» штаммом вируса. Маловероятно развитие перекрестной резистентности между Зиагеном и ингибиторами протеазы или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Неэффективность начальной терапии Зиагеном, ламивудином и зидовудином обусловлена, главным образом, мутацией исключительно M184V.

Маловероятно развитие перекрестной резистентности между Зиагеном<sup>®</sup> и ингибиторами протеазы или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Неэффективность начальной терапии Зиагеном<sup>®</sup>, ламивудином и зидовудином обусловлена, главным образом, мутацией исключительно M184V.

Было продемонстрировано клинически значительное снижение восприимчивости к абакавиру в клинических штаммах пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, которые получали предварительное лечение и устойчивы к другим нуклеозидным ингибиторам.

Зиаген<sup>®</sup> проникает через гематоэнцефалический барьер и снижает уровень РНК ВИЧ-1 в спинномозговой жидкости. В комбинации с другими антиретровирусными препаратами Зиаген<sup>®</sup> может иметь определенное значение в предотвращении неврологических осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, а также может замедлять развитие резистентности.

### **Показания к применению**

- лечение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых, подростков и детей.

До начала лечения абакавиром необходимо выполнить скрининг ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от их расовой принадлежности на наличие аллели HLA-\*B5701. Пациентам, являющимся носителями аллели HLA-B\*5701, не следует применять абакавир.

### **Способ применения и дозы**

Назначать Зиаген<sup>®</sup> должны специалисты, имеющие опыт лечения ВИЧ-инфекции. Зиаген<sup>®</sup> можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Курс лечения определяет врач.

*Взрослые и дети с массой тела >25 кг*

Рекомендуемая доза составляет 300 мг (15 мл) 2 раза в сутки *или* 600 мг (30 мл) один раз в сутки.

*Дети в возрасте от 3 месяцев и весом < 25 кг*

*Дети от одного года*

Рекомендуемая доза 8 мг/кг массы тела два раза в сутки *или* 16 мг/кг массы тела один раз в сутки. Максимальная суточная доза 600 мг (30 мл), разделенная на 2 приема.

*Дети от 3 месяцев до одного года*

8 мг/кг массы тела два раза в сутки. Если режим два раза в день не представляется возможным, прием один раз в день (16 мг / кг / день) может быть рассмотрен. Следует учитывать, что данные для приема один раз в день, в этой популяции очень ограничены.

*Дети младше 3 месяцев*

Не рекомендуется в связи с лимитированными клиническими данными.

Пациенты, переходящие от приема препарата два раза в день на прием один раз в день, должны принять рекомендуемую суточную дозу один раз (как описано выше)

примерно через 12 часов после последнего двухразового приема, а затем продолжать принимать рекомендованную дозу один раз в день (как описано выше) приблизительно каждые 24 часа. При переходе снова на прием препарата два раза в день пациенты должны принять рекомендуемую дозу два раза в день приблизительно через 24 часа после последнего приема один раз в сутки.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Специального подбора дозы не требуется.

Зиаген® не рекомендуется для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Абаковир метаболизируется в первую очередь в печени.

Рекомендации для пациентов с незначительными нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Child-Pugh) отсутствуют. Нет клинических данных в отношении пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, поэтому использование абакавира не рекомендуется, за исключением случаев, когда оно считается необходимым. Если абаковир используется у пациентов с незначительным нарушением функции печени, необходимо тщательное наблюдение, в том числе рекомендуется контроль концентрации абакавира в плазме крови, если это возможно

#### *Пожилые*

Нет фармакокинетических данных для пациентов старше 65 лет

#### *Пропущенная доза*

В случае пропуска приема препарата пациенту следует принять Зиаген® сразу же, как только вспомнит. Следующую дозу следует принять в обычное время. Пациенту не следует принимать двойную дозу.

Если прием препарата Зиаген® прекращен из-за нежелательных явлений или ухудшения состояния, пациенту следует обратиться к врачу перед началом возобновления терапии для контроля возможных симптомов гиперчувствительности.

## **Побочные действия**

Для большинства описанных побочных реакций неясно, связаны ли они с приемом Зиагена®, с приемом различных лекарственных средств, используемых в лечении ВИЧ-инфекции, или с патогенезом заболевания.

Многие из перечисленных ниже симптомов (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, вялость/слабость, сыпь) происходят обычно у пациентов, имеющих гиперчувствительность к абакавиру. Таким образом, пациенты, имеющие любой из этих признаков, должны быть тщательно обследованы на наличие реакции гиперчувствительности. В редких случаях сообщалось о таких симптомах как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, когда не исключалась гиперчувствительность на абакавир.

Большинство побочных реакций, перечисленных ниже, не ограничивали лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), *очень редко* ( $< 1/10\ 000$ , включая отдельные случаи), *неизвестно* (частота не может быть оценена).

#### *Часто*

- реакции гиперчувствительности
- анорексия, тошнота, рвота, диарея
- головная боль

- лихорадка, утомляемость, слабость, сонливость
- гиперлактатемия
- сыпь (без системных симптомов)

#### *Редко*

- перераспределение/увеличение подкожной жировой клетчатки (имеет мультифакторную этиологию, включая совместный прием других антиретровирусных препаратов)
- панкреатит (связь с приемом препарата Зиаген® не установлена)

#### *Очень редко*

- лактатацидоз
- полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

### **Описание отдельных побочных реакций**

#### Реакции гиперчувствительности на абакавир

Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже.

Почти у всех пациентов с реакцией гиперчувствительности возникает лихорадка и/или сыпь (обычно пятнисто-папулезная или уртикарная) как проявления синдрома, однако встречались реакции без развития сыпи или лихорадки. Другие ключевые симптомы включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны органов дыхания или признаки общего действия на весь организм, такие как слабость/усталость и недомогание.

- сыпь (обычно пятнисто-папулезная или уртикарная)
- тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки полости рта
- одышка, кашель, першение и боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром
- лихорадка, слабость/усталость, недомогание, отеки, лимфоаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- головная боль, парестезия
- лимфопения
- повышение показателей функциональных печеночных проб, печеночная недостаточность
- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность
- миалгии, редко миолиз, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы
- повышение креатинина, почечная недостаточность

Симптомы, связанные с реакцией гиперчувствительности ухудшаются при продолжении терапии и могут быть опасными для жизни, в редких случаях - фатальными.

Возобновление приема абакавир-содержащего препарата на фоне реакций гиперчувствительности приводит к возвращению симптомов в течение нескольких часов. Рецидив реакции гиперчувствительности на фоне возобновления приема проявляется намного серьезнее, нежели реакция гиперчувствительности на фоне первого приема препарата, и могут приводить к развитию угрожающей жизни гипотонии и смерти.

В редких случаях возможно развитие реакций гиперчувствительности при возобновлении терапии абакавиром при отсутствии предыдущих признаков и симптомов развития гиперчувствительности (у пациентов, ранее рассматриваемых как «абакавир-толерантные»).

### *Метаболические нарушения*

Комбинированная антиретровирусная терапия (далее КАРТ) может сопровождаться такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, устойчивость к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

### *Синдром восстановленного иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале КАРТ возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии.

### *Остеонекроз*

Имеются сообщения о случаях остеонекроза у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или при длительной КАРТ. Частота остеонекроза неизвестна.

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

### *Изменения в лабораторных показателях*

Редко встречались отклонения лабораторных показателей от нормы, связанных с лечением препаратом Зиаген<sup>®</sup>, при этом не наблюдалось различие в частоте заболеваний между пациентами, принимающими Зиаген<sup>®</sup>, и контрольной группой.

### *Дети*

Не было выявлено дополнительных данных по безопасности у педиатрической группы пациентов, получавших препарат один или два раза в сутки, по сравнению со взрослыми.

### *Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях*

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата, является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по контактам, указанным в конце инструкции по медицинскому применению и через национальную систему сбора информации.

## **Противопоказания**

- известная гиперчувствительность на абакавир или на любой другой компонент препарата
- возраст до 3 месяцев
- врожденная непереносимость фруктозы

## **Лекарственные взаимодействия**

С учетом известных основных путей метаболизма абакавира, возможность лекарственных взаимодействий с участием абакавира является низкой.

Препарат Зиаген® демонстрирует отсутствие способности к ингибированию метаболизма, опосредованного изофермента 3A4 системы цитохрома P<sub>450</sub>. Он также продемонстрировал отсутствие взаимодействия с перапаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP 3A4, CYP2C9 или CYP2D6 . Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Поэтому вероятность взаимодействия препарата с антиретровирусными ингибиторами протеаз (ИП) и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P<sub>450</sub>, мала. В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином. Такие сильные индукторы ферментов, как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, благодаря своему действию на УДФ-глюкуронилтрансферазы могут незначительно снижать концентрацию абакавира в плазме крови.

*Этиловый спирт* оказывает влияние на метаболизм Зиагена®, приводя к увеличению AUC Зиагена® увеличивается приблизительно на 41 %. Учитывая профиль безопасности препарата Зиаген®, эти данные не считаются клинически значимыми. Абакавир не влияет на метаболизм этилового спирта.

*Метадон*: совместное назначение препарата Зиаген® в дозе 600 мг 2 раза в сутки и метадона приводит к снижению максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) абакавира на 35 % и увеличению времени ее достижения на 1 ч (t<sub>max</sub>), при этом величина AUC не изменялась. Данные изменения не оказывают влияния на фармакокинетику абакавира, но могут привести к увеличению системного клиренса метадона на 22 %. Эти изменения не являются клинически значимыми, однако в некоторых случаях может возникать необходимость в коррекции дозы метадона. Вследствие этого пациенты, получающие лечение метадоном и абакавиром, должны находиться под наблюдением в связи с возможностью развития синдрома отмены, проявляющегося при снижении дозировки. *Ретиноиды*: ретиноидные соединения выводятся посредством алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, но не изучено.

## Особые указания

### ***Реакции гиперчувствительности***

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. При применении абакавира наблюдались реакции гиперчувствительности, некоторые из них были угрожающими для жизни и, в редких случаях, приводили к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения.

Риск возникновения РГЧ к абакавиру значимо повышен у пациентов с положительным результатом анализа на наличие аллеля HLA-B\*5701. Тем не менее, РГЧ к абакавиру были отмечены с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

### **Необходимо строго соблюдать следующие правила:**

- скрининг на наличие аллели HLA B\*5701 у пациентов должен быть проведен и задокументирован до начала лечения
- применение препарата Зиаген® не рекомендуется применять у пациентов с положительным HLA B\*5701 статусом, а также пациентов, у которых подозревалась РГЧ к абакавиру при применении другого лекарственного препарат, содержащего абакавир (Тризивир®, Кивекса®, Триумек®)



- В случае подозрения на возникновение РГЧ **необходимо незамедлительно прекратить лечение препаратом Зиаген<sup>®</sup>**, даже при отсутствии аллеля HLA-B\*5701. Отсрочка прекращения лечения препаратом Зиаген<sup>®</sup> после возникновения реакции гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Зиаген по причине подозреваемой РГЧ **никогда не следует возобновлять лечение препаратом Зиаген<sup>®</sup> или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир (Тризивир<sup>®</sup>, Кивекса<sup>®</sup>, Триумек<sup>®</sup>)**
- Возобновление применения содержащих абакавир препаратов после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возобновлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив обычно протекает более тяжело, чем первая реакция, и может включать **угрожающую жизни гипотензию и летальный исход**
- Пациентов, перенесших подозреваемую РГЧ, следует проинструктировать о необходимости утилизировать оставшиеся таблетки препарата Зиаген<sup>®</sup> во избежание возобновления лечения абакавиром, остаток препарата должен быть утилизирован в соответствии с требованиями национального законодательства.

#### Клиническое описание РГЧ на абакавиру

РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в клинических исследованиях и в течении последующих пострегистрационных наблюдениях. Симптомы обычно проявляются в течение первых шести недель (медиана времени до возникновения равна 11 дням) после начала лечения абакавиром, **хотя эти реакции могут возникать в любой момент терапии.**

Почти все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь. Другие симптомы и признаки, наблюдавшиеся при РГЧ к абакавиру, подробно описаны в разделе «Побочные действия» (Описание отдельных неблагоприятных реакций), и включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Важно, что такие симптомы **могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита.**

Симптомы, связанные с РГЧ, усиливаются при продолжении терапии и **могут стать угрожающими для жизни.** Обычно эти симптомы проходят после прекращения лечения абакавиром.

В редких случаях у пациентов, прекративших лечение абакавиром по другим причинам, помимо симптомов РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции гиперчувствительности в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов должно проводиться под строгим медицинским контролем.

#### Нарушение функции митохондрий после внутриутробного воздействия.

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, и такое влияние наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина.

У ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергшихся воздействию нуклеозидных аналогов *внутриутробно* и/или в постнатальном периоде, описаны случаи нарушения функции митохондрий; как правило, такие случаи были связаны с режимами терапии, включающими зидовудин. Основныенезелательные реакции включают

гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Часто данные явления были временными. В редких случаях сообщалось о развитии поздних неврологических нарушений (гипертонуса, судорог, нарушения поведения). В настоящее время неизвестно, носят ли данные неврологические нарушения временный или постоянный характер. Эти данные следует учитывать в отношении любого ребенка, который *внутриутробно* подвергся воздействию нуклеотидов и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неустановленной этиологии, в частности неврологических нарушений. Данные результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

#### *Масса тела и метаболические показатели*

Во время антиретровирусной терапии может произойти увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть связаны со снижением контроля над заболеванием, или с образом жизни.

В некоторых случаях имеются доказательства влияния лечения на концентрации липидов, однако четкие доказательства связи увеличения массы тела с конкретным видом лечения отсутствуют. Мониторинг концентраций липидов и глюкозы в крови необходимо проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

#### *Панкреатит*

Были описаны случаи панкреатита, но причинно-следственная связь с применением абакавира не установлена.

#### *Тройная нуклеозидная терапия*

Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (более 100 000 копий/мл) назначение тройной комбинации с абакавиром, ламивудином и зидовудином требует особого внимания.

Были получены сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и возникновении резистентности на ранней стадии при применении абакавира в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и ламивудином в режиме один раз в сутки.

#### *Заболевания печени*

Эффективность и безопасность препарата Зиаген® не была установлена у пациентов со значимыми сопутствующими нарушениями со стороны печени. Применение препарата Зиаген® не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени.

У пациентов с ранее подтвержденным нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии была повышена, и требуется мониторинг согласно стандартной практике. При признаках ухудшения течения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения.

#### *Пациенты с сопутствующей хронической инфекцией вирусным гепатитом В или С*

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, существует повышенный риск развития тяжелых

нежелательных реакций со стороны печени, потенциально представляющих угрозу для жизни. В случае одновременного применения противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С, необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению данных препаратов.

#### *Заболевания почек*

Зиаген® не рекомендуется к применению у пациентов с терминальной стадией болезни почек.

#### *Вспомогательные вещества*

Раствор для приема внутрь Зиаген® содержит 340 мг/мл сорбитола. При приеме в соответствии с рекомендациями каждая доза 15 мл содержит приблизительно 5 г сорбитола. Этот препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью фруктозы. Сорбитол может иметь легкий слабительный эффект. Калорийность сорбитола составляет 2,6 ккал/г.

Раствор для приема внутрь Зиаген® также содержит метилпарагидроксibenзоат и пропилпарагидроксibenзоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

#### *Синдром восстановленного иммунитета*

На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРВТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) 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*

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза, особенно часто встречались у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и/или на фоне длительного применения КАРВТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и болезненность в суставах, скованность суставов или затруднения движений.

#### *Оппортунистические инфекции*

У пациентов, применяющих препарат Зиаген® или другую антиретровирусную терапию, могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

#### *Передача инфекции*

Пациенты должны быть проинформированы о том, что современная антиретровирусная терапия, включая препарат Зиаген®, не препятствует передаче ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови.

Следует помнить о необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

#### *Инфаркт миокарда*

Сообщалось о взаимосвязи между применением абакавира и риском развития инфаркта миокарда. В основном исследовались пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные исследований показали незначительное число случаев инфаркта миокарда и не исключают небольшое повышение риска. В целом доступные данные, полученные в наблюдательных и контролируемых исследованиях, показывают несогласованность и, следовательно, не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском инфаркта миокарда. До настоящего времени не установлен биологический механизм, объясняющий потенциальное повышение риска. При назначении Зиагена® необходимо принять меры, чтобы попытаться свести к минимуму все изменяемые факторы риска (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия).

#### *Фертильность*

Абакавир не оказывает влияния на репродуктивную функцию.

#### *Беременность*

При принятии решений об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных, следует принять во внимание данные, полученные в ходе клинических исследований по применению абакавира у беременных женщин, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Исследования на животных показали влияние токсичности на развивающийся эмбрион и плод у крыс, но не у кроликов. Было показано, что абакавир оказывает канцерогенное влияние на животных. Клиническая значимость этих данных для человека не установлена. Было показано, что у человека, абакавир и/или его метаболиты проникают через плаценту у человека.

Более 800 случаев беременных женщин с применением препарата в первом триместре, и более 1000 случаев беременности, с применением препарата во втором и третьем триместрах беременности, указывают на отсутствие влияния абакавира на развитие плода /новорожденного. На основании этих данных, риск возникновения пороков развития у человека маловероятен.

#### *Дисфункция митохондрий:*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги вызывают дисфункцию митохондрий различной степени. Сообщалось о развитии дисфункции митохондрий у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или в постнатальный период.

Применение препарата Зиаген® возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### *Лактация*

Абакавир и его метаболиты выделяются с молоком лактирующих крыс.

Поскольку ВИЧ так же проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи вируса. Если искусственное вскармливание невозможно, необходимо обратиться к официальным местным рекомендациям по грудному вскармливанию на фоне антиретровирусной терапии. При приеме абакавира в дозе 300 мг в сутки соотношение концентраций абакавира в грудном молоке к плазме составляло 0.9. У большинства младенцев уровень абакавира в плазме не определялся (порог чувствительности - 16 нг/мл). Так как внутриклеточное

концентрация карбовира трифосфата (активного метаболита абакавира) не определялось, клиническое значение концентраций абакавира в сыворотке неизвестно. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*  
Учитывая возможность развития побочных эффектов, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* при однократном приеме дозы до 1200 мг и суточной дозы до 1800 мг не было сообщений о непредвиденных нежелательных реакций. Действие более высоких доз препарата Зиэгена неизвестно.

*Лечение:* наблюдение за состоянием пациента с целью выявления признаков токсического действия препарата и при необходимости проведение стандартной поддерживающей терапии. Неизвестно, выводится ли абакавир с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

### **Форма выпуска и упаковка**

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл.

По 240 мл препарата помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком с защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем объемом 10 мл и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

2 года

Вскрытый флакон хранить не более 2 месяцев

Не принимать препарат по истечении срока годности

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

(7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6LA)

### **Упаковщик**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

(7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6LA)

### **Владелец регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare ULC, Канада

(8455 Route Transcanadienne, Montreal, Quebec, Canada, H4S 1Z1)

***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:***

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Нурсултана Назарбаева, 273

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

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте  
[www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)*