

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «14» 08 2024 г.
№N078246

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

Торговое наименование

Зиаген®

Международное непатентованное название

Абакавир

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидные и
нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Абакавир
Код АТХ J05AF06

Показания к применению

Препарат Зиаген® назначается в составе комбинированной
антиретровирусной терапии для лечения инфекции, вызванной вирусом
иммунодефицита человека (ВИЧ), у взрослых, подростков и детей.
Польза препарата Зиаген® продемонстрирована, в основном, на
результатах исследований комбинированной терапии с режимом два раза в
сутки у взрослых пациентов, ранее не получавших лечение.
Перед началом лечения абакавиром необходимо провести скрининг на
носительство аллеля HLA-B*5701 у всех ВИЧ-инфицированных пациентов
независимо от расовой принадлежности. Абакавир не следует применять у
пациентов с установленным носительством аллеля HLA-B*5701.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к абакавиру или любому другому
компоненту препарата

Необходимые меры предосторожности при применении

- 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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Вероятность опосредованных P450 взаимодействий с другими лекарственными средствами, включающими абакавир, низок, если основываться на результатах экспериментов *in vitro* и известных основных путях метаболизма абакавира. P450 не играет главной роли в метаболизме абакавира, а абакавир не ингибирует метаболизм, опосредованный CYP 3A4. Также показано, что *in vitro* абакавир в клинически значимых концентрациях не ингибирует ферменты CYP 3A4, CYP2C9 или CYP2D6. В клинических исследованиях индукции метаболизма в печени не наблюдалась. Следовательно, существует низкая вероятность взаимодействия с антиретровирусными ИП и другими лекарственными препаратами, метаболизируемыми основными ферментами P450. В клинических исследованиях показано отсутствие клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.

Мощные индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, через действие на уридиндифосфат-глюкуроилтрансферазу могут несколько снижать концентрацию абакавира в плазме.

Этанол: метаболизм абакавира изменяется сопутствующим приемом этанола, что приводит к увеличению ПККВ абакавира примерно на 41%. Эти данные не считаются клинически значимыми. Абакавир не влияет на метаболизм этанола.

Метадон: в фармакокинетическом исследовании совместный прием 600 мг абакавира два раза в сутки с метадоном показал снижение $C_{\text{макс}}$ абакавир на 35% и задержку $t_{\text{макс}}$ на один час, но ПККВ не изменилась. Изменения в фармакокинетике абакавира не считаются клинически значимыми. В этом исследовании абакавир увеличил средний системный клиренс метадона на 22%. Поэтому нельзя исключать индукцию ферментов, метаболизирующих препараты. Пациентов, получающих метадон и абакавир, следует мониторировать на наличие симптомов абстиненции, свидетельствующих о недостаточной дозе, так как иногда может потребоваться повторное титрование метадона.

Ретиноиды: ретиноидные соединения выводятся посредством алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, но не изучено.

Риоцигуат: *In vitro* абакавир ингибирует CYP1A1. Одновременное введение разовой дозы риоцигуата (0,5 мг) пациентам с ВИЧ, получающим комбинацию абакавир/долутегравир/ламивудин (600 мг/50 мг/300 мг один раз в день), приводило к увеличению $AUC(0-\infty)$ риоцигуата

приблизительно в три раза по сравнению с до исторической АУС риоцигуата (0–∞), о которой сообщалось у здоровых добровольцев. Возможно, потребуется уменьшить дозу риоцигуата. Рекомендации по дозировке см. в инструкции по применению риоцигуата.

Специальные предупреждения

Реакции гиперчувствительности

Абакавир ассоциируется с риском возникновения реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами мультиорганный поражения. На фоне приема абакавира наблюдались РГЧ, некоторые из них были жизнеугрожающими, и, в редких случаях приводили к летальному исходу при отсутствии адекватной тактики.

Риск возникновения РГЧ к абакавиру выше у пациентов с положительным результатом анализа на наличие аллеля HLA-B*5701. Однако сообщалось о развитии РГЧ с меньшей частотой при приеме абакавира пациентами, которые не являлись носителями данного аллеля.

Поэтому всегда необходимо строго соблюдать следующие правила:

- До начала терапии всегда следует документально подтвердить статус HLA-B*5701.
- Лечение препаратом Зиаген® никогда не следует начинать у пациентов с положительным статусом HLA-B*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом HLA-B*5701, у которых ранее было подозрение на РГЧ к абакавиру на фоне предыдущей схемы терапии, включающей абакавир (Тризивир®, Кивекса®, Триумек®).
- В случае подозрения на возникновение РГЧ необходимо незамедлительно прекратить лечение препаратом Зиаген®, даже при отсутствии аллеля HLA B*5701. Задержка прекращения лечения препаратом Зиаген® после возникновения реакции гиперчувствительности может привести к развитию немедленной и угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Зиаген® по причине подозрения на развитие РГЧ никогда не следует возобновлять лечение препаратом Зиаген® или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир (например, Тризивир®, Кивекса®, Триумек®).
- Возобновление терапии препаратами, содержащими абакавир, после подозрения на РГЧ к абакавиру может привести к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив может протекать более тяжело, чем начальное проявление, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход.

Клиническое описание РГЧ на абакавир

РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в клинических исследованиях и во время последующего пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых шести недель (медиана времени до возникновения симптомов составляла 11

дней) после начала лечения абакавиром, хотя эти реакции могут возникнуть в любой момент во время терапии.

Почти все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались как часть РГЧ к абакавиру и включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Важно отметить, что такие симптомы могут привести к ошибочной диагностике как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит), так и гастроэнтерита вместо РГЧ.

При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Подобные симптомы обычно проходят после отмены абакавира.

В редких случаях пациенты, которые прекратили прием абакавира по иным причинам, не связанным с симптомами РГЧ, также развились угрожающие жизни реакции гиперчувствительности в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Повторное назначение абакавира у таких пациентов должно проводиться под строгим медицинским контролем.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут в различной степени влиять на функцию митохондрий, в наибольшей степени – ставудин, диданозин и зидовудин. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ - отрицательных детей, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов; в основном в отношении схем, содержащих зидовудин. Основными побочными реакциями являются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носили преходящий характер. Поздние неврологические нарушения встречались редко (гипертония, судороги, нарушение поведения). Неизвестно, носят ли такие неврологические нарушения временный или постоянный характер. Все дети, подвергавшиеся внутриутробно воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, должны в последующем наблюдаться для выявления возможной митохондриальной дисфункции в случае возникновения соответствующих симптомов или признаков. Эти данные не влияют на современные национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и уровней липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с лечением заболевания и образом жизни. В отношении изменения уровня липидов в некоторых случаях существуют доказательства влияния лечения, в то время как для увеличения массы тела нет убедительных доказательств связи с каким-либо конкретным лечением. Для мониторинга концентрации липидов и глюкозы в крови делается следует обратиться к руководствам по лечению ВИЧ. Липидные

нарушения необходимо корректировать в соответствии с принятыми в клинической практике подходами.

Панкреатит

Сообщалось о панкреатите, однако, причинно-следственная связь с применением абакавира не установлена.

Терапия с применением трех нуклеозидов

У пациентов с высокой вирусной нагрузкой (>100 000 копий/мл) выбор тройной терапии абакавиром с ламивудином и зидовудином требует особого рассмотрения.

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неэффективности и появлении резистентности на ранней стадии терапии, когда абакавир применялся в сочетании с тенофовир дизопроксил фумаратом и ламивудином в схеме приема один раз в сутки.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Зиаген[®] не была установлена у пациентов с выраженными нарушениями со стороны печени. Препарат Зиаген[®] не рекомендуется у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

У пациентов с предшествующей дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит, частота нарушений функции печени при комбинированной антиретровирусной терапии увеличивалась, что обуславливает необходимость мониторинга таких пациентов согласно стандартной практике. Если у таких пациентов имеются признаки обострения заболевания печени, следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения.

Пациенты с сопутствующей инфекцией вирусами гепатита В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально фатальных побочных эффектов со стороны печени. В случае применения сопутствующих противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С, необходимо изучить соответствующую информацию об этих лекарственных препаратах.

Заболевания почек

Зиаген[®] не следует назначать пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности. Этот препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на единицу дозировки, то есть практически не содержит натрия.

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 инфекции, которые могут вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Соответствующими примерами являются

цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. Следует оценивать все симптомы воспаления и при необходимости назначить лечение. Также сообщалось, что в условиях иммунной реактивации встречаются аутоиммунные расстройства (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако время их начала более вариабельно, и они могут наступать через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, употребление алкоголя, выраженную иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), регистрировались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием ВИЧ и/или на длительной комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ). Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу при болях, скованности в суставах или трудностях в движении.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Зиаген[®] или любую другую антиретровирусную терапию, может продолжаться развитие оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования показали связь между инфарктом миокарда и употреблением абакавира. В основном это были пациенты, ранее принимавшие антиретровирусные препараты. Данные клинических испытаний показали ограниченное число случаев инфарктов миокарда и не могли исключить небольшое увеличение риска. В целом, имеющиеся данные из наблюдательных когорт и из рандомизированных исследований показывают некоторую несогласованность, поэтому не могут ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственную связь между лечением абакавиром и риском инфаркта миокарда. На сегодняшний день нет установленного биологического механизма, объясняющего потенциальное увеличение риска. При назначении препарата Зиаген[®] необходимо принять меры, чтобы попытаться минимизировать все модифицируемые факторы риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

Беременность и лактация

Беременность

В качестве общего правила при принятии решения о назначении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин, и следовательно, снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному, следует принимать во внимание как данные,

полученные в исследованиях на животных, так и опыт клинического применения у беременных женщин.

Исследования на животных показали влияние токсичности на развивающийся эмбрион и плод у крыс, но не у кроликов. Было доказано, что абакавир оказывает канцерогенное влияние на животных. Клиническая значимость этих данных для человека неизвестна. Было доказано, что у человека, абакавир и/или его родственные метаболиты, проникают через плаценту.

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, мальформативный риск маловероятен.

Лактация

Абакавир и его метаболиты выводятся с молоком кормящих крыс. Абакавир также выделяется с грудным молоком. Нет данных о безопасности абакавира при назначении детям младше трех месяцев. Во избежание передачи ВИЧ детям, ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется ни при каких обстоятельствах не кормить их грудью.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

Зиаген® можно принимать с едой или без нее.

Метод и путь введения

Чтобы обеспечить введение всей дозы, таблетку(и) в идеале следует употребить без дробления.

Зиаген® также выпускается в виде орального раствора для детей старше трех месяцев, массой тела менее 14 кг и для пациентов, которым таблетки не подходят.

В качестве альтернативы пациенты, которые не могут глотать таблетки, могут измельчить и добавить таблетку(-и) к небольшому количеству полужидкой пищи или жидкости, и немедленно все вместе проглотить.

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

Рекомендуемая доза Зиагена® составляет 600 мг в сутки. Эту дозу можно принять по 300 мг (одна таблетка) два раза в сутки или 600 мг (две таблетки) один раз в сутки.

Дети (с массой тела менее 25 кг):

Рекомендуется дозирование препарата Зиаген®, таблетки в соответствии с весовыми диапазонами.

Дети весом от ≥ 20 кг до < 25 кг: рекомендуемая доза составляет 450 мг в сутки. Эту дозу можно поделить на 150 мг (половина таблетки) утром и 300 мг (одна целая таблетка) вечером или принять 450 мг (полторы таблетки) один раз в сутки.

Дети с массой тела от 14 до <20 кг: рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки. Эту дозу можно поделить на 150 мг (половина таблетки) два раза в сутки или принять 300 мг (одна целая таблетка) один раз в сутки.

Дети в возрасте до трех месяцев: клинический опыт у детей младше трех месяцев ограничен и недостаточен, чтобы предложить конкретные рекомендации по дозировке.

Пациенты, переходящие с режима приема два раза в сутки на один раз в сутки, должны принять рекомендуемую дозу для режима один раз в сутки (как описано выше) приблизительно через 12 часов после последней дозы режима приема два раза в сутки, и затем продолжать принимать рекомендованную дозу один раз в сутки (как описано выше) примерно каждые 24 часа. При переходе обратно на режим два раза в сутки пациенты должны принять рекомендуемую дозу для режима два раза в сутки приблизительно через 24 часа после последней дозы один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной дисфункцией коррекции дозы Зиагена® не требуется. Однако Зиаген® не рекомендуется для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Абакавир в основном метаболизируется в печени. Для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет конкретных рекомендаций по дозе. Для пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью клинических данных нет, поэтому использование абакавира не рекомендуется, кроме случаев необходимости его применения. Если абакавир используется у пациентов с легкой печеночной недостаточностью, то необходим тщательный мониторинг, включая мониторинг уровня абакавира в плазме, если это выполнимо.

Пожилый возраст

Для пациентов в возрасте старше 65 лет фармакокинетические данные отсутствуют.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

В клинических исследованиях пациентам назначались разовые дозы до 1200 мг и суточные дозы до 1800 мг препарата Зиаген®. Никаких иных побочных реакций, кроме тех симптомов, перечисленных в качестве нежелательных реакций, не наблюдалось. Эффекты более высоких доз не известны. При передозировке пациента следует обследовать на признаки токсичности, и при необходимости назначить стандартное поддерживающее лечение. В настоящее время неизвестно, может ли абакавир быть выведен из организма при проведении перитонеального диализа или гемодиализа.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Для многих зарегистрированных побочных реакций не ясно, связаны они с препаратом Зиаген[®], широким спектром лекарственных средств, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или с собственно заболеванием.

Многие из перечисленных ниже побочных реакций встречаются часто (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, летаргия, сыпь) у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Таким образом, пациентов с любым из этих симптомов следует тщательно обследовать на наличие гиперчувствительности. Очень редко регистрируются случаи мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, при которых нельзя исключать гиперчувствительность к абакавиру. В этих случаях необходимо полностью прекратить прием лекарственных препаратов, содержащих абакавир.

Многие из побочных реакций не ограничивали лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Часто:

- Анорексия
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея
- сыпь (без системных симптомов)
- лихорадка, сонливость, усталость

Редко:

- панкреатит

Очень редко:

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

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 медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – абакавира сульфат 351,0 мг (эквивалентно 300 мг абакавира)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный

состав оболочки: опадрай желтый YS-1-12789-A, гидроксиметилпропилцеллюлоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа (III) оксид желтый (Е 172), полисорбат 80).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, капсуловидной формы, с двояковыпуклой поверхностью, с выдавленной маркировкой «GX 623» и с риской на обеих сторонах таблетки или

таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, капсуловидной формы, с двояковыпуклой поверхностью, с выдавленной маркировкой «GX 623» на одной стороне, с другой стороны гладкие.

Форма выпуска и упаковка

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

По 10 таблеток помещают в защищенную от вскрытия детьми контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, фольги алюминиевой печатной лакированной и картона.

По 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском 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

Delpharm Poznan Spolka Akcyjna

ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Познань, Польша

Тел.: +48 61 860 12 00

e-mail: www.gsk.com

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road, Брентфорд, Middlesex TW8 9GS, Великобритания
Тел.: +44(0)20 8380 6200
e-mail: www.viivhealthcare.com

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 «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group