

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КІВЕКСА™
(KIVEXA™)

Склад:

діюча речовина: абакавір (у формі абакавіру сульфату), ламівудин;

1 таблетка містить абакавіру (у формі абакавіру сульфату) 600 мг, ламівудину 300 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А); оболонка Opadry Orange YS-1-13065-A: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, полісорбат 80, жовтий захід FCF (Е 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: помаранчевого кольору, вкрита плівковою оболонкою, модифікована у форму капсули таблетка з гравіруванням GS FC2 з одного боку таблетки та чиста з іншого.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації. Ламівудин та абакавір. Код АТХ J05A R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Абакавір та ламівудин належать до групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та є потужними селективними інгібіторами ВІЛ-1 та ВІЛ-2. Абакавір та ламівудин послідовно метаболізуються під дією внутрішньоклітинних кіназ до відповідних трифосфатів (ТФ), що виступають як активні метаболіти. Ламівудин-ТФ та карбовір-ТФ (активний трифосфат абакавіру) виступають як субстрат і є конкурентними інгібіторами зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ. Проте основна противірусна дія препаратів зумовлена вбудовуванням монофосфату в ланцюжок ДНК, що у результаті розривається. Трифосфати абакавіру та ламівудину мають значно меншу спорідненість з ДНК-полімеразами клітин хазяїна.

Не встановлено антагоністичної дії при сумісному застосуванні *in vitro* ламівудину та інших протиретровірусних лікарських засобів (речовини, які досліджувалися: диданозин, невірапін та зидовудин). В дослідженнях *in vitro* противірусна дія абакавіру не була антагоністичною при сумісному застосуванні з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) диданозином, емтрицитабіном, ставудином, тенофовіром або зидовудином, нунуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) невірапіном або інгібітором протеази (П) ампренавіром.

Дослідження, під час якого 20 ВІЛ-інфікованих пацієнтів приймали абакавір (300 мг 2 рази на добу щоденно та 1 раз за 24 години до проведення аналізу), показало, що середнє геометричне

термінального внутрішньоклітинного періоду напіввиведення карбовіру-ТФ при рівноважному стані становить 20,6 години. При цьому середнє геометричне періоду напіввиведення абакавіру з плазми крові у даному дослідженні становило 2,6 години. Подібні показники внутрішньоклітинної фармакокінетики очікуються при прийомі абакавіру 600 мг 1 раз на добу щоденно. У пацієнтів, які приймали ламівудин 300 мг 1 раз на добу щоденно, термінальний внутрішньоклітинний період напіввиведення ламівудину-ТФ збільшився з 16 до 19 годин, а період напіввиведення ламівудину з плазми крові збільшився з 5 до 7 годин. Ці результати підтверджуються даними, отриманими при прийомі 300 мг ламівудину та 600 мг абакавіру 1 раз на добу щоденно (ефективність даної комбінації при прийомі препаратів 1 раз на добу щоденно була підтверджена також під час опорного клінічного дослідження СNA30021). Резистентність ВІЛ-1 до ламівудину зумовлена мутацією в кодоні М184V, який розташований близько до активного центру вірусної ЗТ. Даний варіант спостерігається і в умовах *in vitro*, і у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, до котрих застосовувалася антиретровірусна терапія, що включала ламівудин. При мутації в кодоні М184V значно знижується сприйнятливість до ламівудину та зменшується реплікаційна ємність вірусу *in vitro*. Дослідження *in vitro* показують, що резистентні до зидовудину ізоляти вірусу можуть ставати сприйнятливими до дії препарату при виникненні резистентності до дії ламівудину. Проте клінічне значення подібних змін до даного часу достеменно не встановлено.

Абакавір-резистентні ізоляти ВІЛ-1 були відібрані за умов *in vitro*. Вони мають особливі генотипні зміни в кодонах, близьких до ЗТ (кодони М184V, К65R, L74V та Y115F). Резистентність вірусу до абакавіру *in vitro* та *in vivo* відносно повільно розвивається, необхідне виникнення множинних мутацій для досягнення восьмикратного, порівняно з «диким» вірусом, збільшення половини інгібуючої концентрації (IC₅₀), котра може мати клінічне значення. Резистентні до абакавіру ізоляти також можуть мати знижену чутливість до ламівудину, залцитабіну, тенофовіру, емтрицитабіну та/або диданозину, проте залишаються чутливими до зидовудину та ставудину.

Розвиток перехресної резистентності між абакавіром та ламівудином і антиретровірусними препаратами інших класів (наприклад, інгібіторами протеаз [ІІІ] та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази [НІЗТ]) мало ймовірний. Було відзначено зниження сприйнятливості до абакавіру клінічних ізолятів, отриманих у пацієнтів з неконтрольованою реплікацією вірусу, які раніше приймали інші нуклеозидні інгібітори та у яких була виявлена резистентність до препаратів даного класу.

Наявність сприйнятливості до абакавіру клінічних ізолятів з трьома та більше мутаціями, що пов'язані з НІЗТ, мало ймовірна. Перехресна резистентність, зумовлена М184V ЗТ, обмежується нуклеозидними інгібіторами. Зидовудин, ставудин, абакавір та тенофовір зберігають свою антиретровірусну активність щодо ламівудин-резистентного ВІЛ-1, що несе лише М184V мутацію.

Фармакокінетика.

Було доведено, що Ківекса біоеквівалентна абакавіру та ламівудину, що застосовуються як монопрепарати. Це підтверджено даними порівняльного дослідження біоеквівалентності, під час якого здорові піддослідні (n = 30) 1 раз приймали Ківексу (натще) або 2 таблетки по 300 мг абакавіру та 2 таблетки по 150 мг ламівудину (натще), або Ківексу після прийому їжі, що містила велику кількість жирів. При прийомі натще не було виявлено значної відмінності у ступені всмоктування (площа під кривою [AUC] «концентрація у плазмі/ час») та максимальній піковій концентрації (C_{max}) кожного з компонентів. Також не було виявлено клінічно значущої залежності прийому Ківекси від прийому їжі, що свідчить про те, що лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі.

Абсорбція: абакавір та ламівудин швидко та добре всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність абакавіру та ламівудину при пероральному прийомі у дорослих становить 83 % та 80 – 85 % відповідно. Середній час досягнення максимальної концентрації у сироватці крові (t_{max}) становить 1,5 години та 1 годину для абакавіру та ламівудину відповідно. Після одноразового перорального прийому 600 мг абакавіру середня C_{max} становить 4,26 мкг/мл, а середня AUC_∞ – 11,95 мкг·год/мл. Після багаторазового перорального прийому ламівудину 300 мг

1 раз на добу протягом 7 днів середня рівноважна C_{\max} становить 2,04 мкг/мл, а середня AUC_{24} – 8,87 мкг·год/мл.

Розподіл: дослідження показали, що при внутрішньовенному введенні середній об'єм розподілу абакавіру та ламівудину становить 0,8 та 1,3 л/кг відповідно. *In vitro* вивчення зв'язування з білками плазми показало, що при введенні у терапевтичних концентраціях абакавір погано або помірно (-49 %) зв'язується з білками плазми крові людини. Ламівудин демонструє лінійну зміну фармакокінетичних показників при застосуванні терапевтичних доз та погано зв'язується з білками плазми крові (менше 36 %). Це вказує на низьку імовірність взаємодії з іншими лікарськими препаратами за рахунок витіснення зі зв'язку з білками плазми крові.

Наявні дані свідчать про те, що абакавір та ламівудин проникають у центральну нервову систему (ЦНС) та потрапляють у спинномозкову рідину (СМР). Дослідження показали, що співвідношення AUC для СМР та плазми крові становить від 30 до 44 %. Значення пікової концентрації у 9 разів перевищують IC_{50} абакавіру, яка становить 0,08 мкг/мл або 0,26 мкмоль при прийомі препарату в дозі 600 мг 2 рази на добу. Середнє співвідношення концентрації ламівудину в СМР та сироватці крові через 2 та 4 години після перорального прийому препарату становить приблизно 12 %. Справжній ступінь проникнення ламівудину до ЦНС та його зв'язок з будь-яким клінічним ефектом невідомі.

Метаболізм: абакавір метаболізується головним чином у печінці, менше ніж 2 % від прийнятої дози виводиться у незміненому стані нирками. Метаболізм у людини відбувається в основному за допомогою алкогольдегідрогенази або шляхом глюкуронізації з утворенням 5'-карбонової кислоти та 5'-глюкуроніду, в який перетворюється приблизно 66 % прийнятої дози препарату. Вказані метаболіти виводяться із сечею.

Метаболізм ламівудину є вторинним шляхом його виведення. Ламівудин переважно виводиться у незміненому стані нирками. Імовірність метаболічних взаємодій з ламівудином низька, оскільки у печінці метаболізується невелика частина (5 – 10 %) прийнятої дози препарату.

Виведення: середній час напіввиведення абакавіру становить приблизно 1,5 години. Суттєвої кумуляції після багаторазового перорального прийому абакавіру у дозі 300 мг 2 рази на добу не відбувається. Виведення абакавіру відбувається шляхом метаболізму в печінці з наступним виведенням метаболітів переважно із сечею. У сечі знаходиться приблизно 83 % від прийнятої дози абакавіру у незміненому стані та у вигляді метаболітів. Решта виводиться з фекаліями.

Період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин. Середній загальний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг, більшу частину якого становить нирковий кліренс (більше 70 %), який здійснюється органічною катіонною транспортною системою.

Канцерогенез: за даними дослідження канцерогенезу на мишах і щурах, при пероральному застосуванні абакавіру спостерігалось збільшення випадків появи злоякісних і доброякісних пухлин. Злоякісні пухлини виникали у препуційних залозах самця та залозах клітора самки, а також у печінці, сечовому міхурі, лімфатичних вузлах і під шкірою у самок щурів.

У більшості випадків ці пухлини виникали при застосуванні найвищих доз абакавіру – 330 мг/кг/добу у мишей та 600 мг/кг/добу у щурів. Ці дози еквівалентні рівню, що у 24 – 32 рази перевищує рівень системного розподілу препарату у людей. Винятком є розвиток пухлин у препуційних залозах, що виникають при застосуванні дози 110 мг/кг. Це у 6 разів перевищує рівень системного розподілу препарату у людей. Структурного аналогу цих залоз у людини немає. Хоча канцерогенний потенціал препарату у людини невідомий, ці дані дають можливість вважати, що потенціально клінічна користь від застосування препарату переважає канцерогенний ризик у людини.

Дослідження на тваринах: при введенні абакавіру щурам та мишам протягом 2 років спостерігали легкий ступінь дегенерації міокарда. Еквівалентні системні експозиції були у 7 – 24 рази більші за очікувану системну експозицію організму людини. Не встановлено клінічної значущості цих даних.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти із печінковою недостатністю. Дані фармакокінетики були отримані окремо для абакавіру та ламівудину. Абакавір метаболізується переважно у печінці. Фармакокінетика абакавіру вивчалася у пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності (індекс Чайлда – П'ю – 5 – 6). Результати показали, що AUC абакавіру у середньому зріс у 1,89 раза, період напіввиведення абакавіру – у 1,58 раза. Через значну варіабельність експозиції абакавіру дати однозначні рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів цієї групи неможливо.

Дані, отримані під час дослідження ламівудину пацієнтам із середнім та тяжким ступенем печінкової недостатності, показали, що порушення функції печінки значною мірою не впливає на фармакокінетику.

Пацієнти із нирковою недостатністю. Фармакокінетичні дані отримані для абакавіру та ламівудину окремо. Абакавір первинно метаболізується печінкою, приблизно 2 % абакавіру виводиться у незміненому стані із сечею. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів із кінцевою стадією ниркової недостатності подібна до тієї, що й у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Дослідження ламівудину показали, що концентрація у плазмі крові (AUC) підвищена у пацієнтів із порушеною функцією нирок у зв'язку зі зниженням кліренсу. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв слід зменшувати дозу препарату, тому застосовують окрему фармацевтичну форму ламівудину «Епівір» для лікування цієї групи пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ківекса призначається у складі комбінованої антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції у дорослих та дітей з масою тіла від 25 кг.

Перед початком лікування абакавіром скринінг на носійство алеля HLA B*5701 повинен бути проведений у будь-якого ВІЛ-інфікованого пацієнта незалежно від його расової приналежності. Застосовувати абакавір пацієнтам, які є носіями алеля HLA B*5701, не можна.

Протипоказання.

Ківекса протипоказана пацієнтам з гіперчутливістю до абакавіру, ламівудину або будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спектр взаємодії Ківекси зумовлений спектром взаємодій абакавіру та ламівудину, що входять до складу препарату. За даними клінічних досліджень, клінічно значущої взаємодії між абакавіром та ламівудином немає.

Абакавір метаболізується ферментами уридиндифосфат-глюкоронілтрансферазою (UGT) та алкогольдегідрогеназою; одночасне введення індукторів або інгібіторів ферментів UGT або сполук, що виводяться за допомогою алкогольдегідрогенази, може змінити експозицію абакавіру. Ламівудин виводиться нирками. Активна ниркова секреція ламівудину в сечу здійснюється через переносник органічних катіонів (ОСТ); сумісне введення ламівудину з інгібіторами ОСТ може збільшити експозицію ламівудину.

Абакавір та ламівудин незначною мірою метаболізуються ферментами системи цитохрому P450 (наприклад: CYP 3A4, CYP 2C9 або CYP 2D6) та не мають інгібуючої або індукованої дії на ферментну систему. Тому імовірність взаємодії препарату з антиретровірусними нунуклеозидними інгібіторами протеаз та іншими лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається з участю основних ферментів системи цитохрому P450, є невеликою.

Ківексу не слід приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин (див. розділ «Особливості застосування»).

Дія абакавіру на фармакокінетику інших агентів

У дослідженнях *in vitro* абакавір демонструє відсутність інгібування або слабку інгібіцію переносників органічних аніонів 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP) або Р-глікопротеїну (Pgp) та мінімальне інгібування транспорту органічних катіонів 1 (OCT1), OCT2, а також протеїну екструзії багатьох лікарських засобів та токсинів 2К (MATE-2К). Тому не очікується, що абакавір буде мати вплив на концентрації у плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами вказаних вище переносників. У дослідженнях *in vitro* абакавір є інгібітором MATE1, проте абакавір має низький потенціал впливу на концентрації у плазмі крові субстратів MATE1 при терапевтичних рівнях експозицій (до 600 мг).

Дія інших агентів на фармакокінетику абакавіру.

У дослідженнях *in vitro* абакавір не є субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-К, протеїну, з яким пов'язана резистентність багатьох лікарських засобів (MRP2), або MRP4. Тому не очікують, що лікарські засоби, які модулюють вказані вище транспорти, можуть впливати на рівень абакавіру у плазмі крові.

Абакавір також є субстратом BCRP та Pgp у дослідженнях *in vitro*. Клінічні дослідження вказують на відсутність суттєвих змін фармакокінетики абакавіру при його одночасному застосуванні з лопінавіром/ритонавіром (інгібітори BCRP та Pgp).

Вплив ламівудину на фармакокінетику інших агентів.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин демонструє відсутність або слабку інгібіцію переносників лікарських засобів OATP1B1, OATP1B3, BCRP або Pgp, MATE1, MATE2-К або OCT3. Тому не очікується впливу ламівудину на плазмові концентрації препаратів, які є субстратами цих переносників лікарських засобів.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин є інгібітором OCT1 і OCT2 з IC₅₀ 17 та 33 мкМ. Відповідно, проте ламівудин у терапевтичних дозах (до 300 мг) має низький потенціал впливу на концентрацію у плазмі крові субстратів OCT1 і OCT2.

Вплив інших агентів на фармакокінетику ламівудину.

У дослідженнях *in vitro* ламівудин є субстратом MATE1, MATE2-К і OCT2. При застосуванні триметоприму (інгібітору вказаних вище переносників препаратів) було відзначено збільшення концентрації ламівудину у плазмі крові, однак ця взаємодія не вважається клінічно значущою, тому ніякого коригування дози ламівудину не потрібно.

Ламівудин є субстратом переносника печінкового поглинання OCT1. Оскільки завдяки роль печінки у виведенні ламівудину незначна, лікарська взаємодія через інгібіцію OCT1 навряд чи є клінічно значущою.

Ламівудин є субстратом Pgp і BCRP, проте через високу біодоступність малоймовірно, що ці транспорти відіграють значну роль в абсорбції ламівудину. Тому одночасне призначення лікарських засобів, які є інгібіторами цих переносників, навряд чи вплине на розподіл і виведення ламівудину. Нижченаведений список взаємодій у таблиці 1 не слід розглядати як вичерпний, але він є репрезентативним щодо класів, які було вивчено.

Таблиця 1. Взаємодії препаратів

Групи лікарських засобів	Взаємодія, середнє геометричне значення зміни (%) (Можливий механізм)	Рекомендації щодо одночасного застосування
АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Диданозин/абакавір	Взаємодію не досліджено.	Немає необхідності в корекції дози.
Диданозин/ламівудин	Взаємодію не досліджено.	
Зидовудин/абакавір	Взаємодію не досліджено.	

Зидовудин/ламівудин 300 мг зидовудину однократно 150 мг ламівудину однократно	Ламівудин: AUC ↔ Зидовудин: AUC ↔	
Емтрицитабін/ламівудин		Через схожість Ківексу не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ		
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)/абакавір	Взаємодію не досліджено	Немає необхідності у корекції дози Ківекси. Коли одночасне застосування з котримоксазолом є виправданим, за пацієнтами потрібно здійснювати клінічний нагляд. Одночасне застосування з високими дозами триметоприму/сульфаметоксазолу для лікування пневмоній, спричинених <i>Pneumocystis jirovecii</i> , і токсоплазмозу не вивчали – його слід уникати.
Триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол)/ламівудин (160 мг/ 800 мг 1 раз на добу протягом 5 діб/ 300 мг однократно)	Ламівудин: AUC ↑ 40 % Триметоприм: AUC ↔ сульфаметоксазол: AUC ↔ (інгібування ОКТ)	
ПРОТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ		
Рифампіцин/абакавір	Взаємодію не досліджено. Потенціал щодо легкого зниження концентрації абакавіру у плазмі крові через індукцію уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази.	Недостатньо даних, щоб рекомендувати корекцію дози.
Рифампіцин/ламівудин	Взаємодію не досліджено.	
ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ		
Фенобарбітал/абакавір	Взаємодію не досліджено. Потенціал щодо легкого зниження концентрації абакавіру у плазмі крові через індукцію уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази.	Недостатньо даних, щоб рекомендувати корекцію дози.
Фенобарбітал/ламівудин	Взаємодію не досліджено.	
Фенітоїн/абакавір	Взаємодію не досліджено. Потенціал щодо легкого зниження концентрації абакавіру у плазмі крові через індукцію уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази.	Недостатньо даних, щоб рекомендувати корекцію дози. Контроль концентрацій фенітоїну.
Фенітоїн/ламівудин	Взаємодію не досліджено.	

АНТИГІСТАМИНИ (АНТАГОНІСТИ H₂-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ)		
Ранітидин/абакавір	Взаємодію не досліджено.	Немає необхідності у корекції дози.
Ранітидин/ламівудин	Взаємодію не досліджено. Клінічно значуща взаємодія малоймовірна. Тільки частина ранітидину виводиться нирковим ОСТ.	
Циметидин/абакавір	Взаємодію не досліджено.	Немає необхідності у корекції дози.
Циметидин/ламівудин	Взаємодію не досліджено. Клінічно значуща взаємодія малоймовірна. Тільки частина циметидину виводиться нирковим ОСТ.	
ЦИТОТОКСИЧНІ ПРЕПАРАТИ		
Кладрибін/ламівудин	Взаємодію не досліджено. Ламівудин <i>in vitro</i> сприяє інгібіції внутрішньоклітинного фосфорилування кладрибіну, спричиняючи ризик втрати ефективності кладрибіну у разі сумісного клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном.	Сумісне застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують.
ОПОЇДНІ ПРЕПАРАТИ		
Метадон/абакавір (від 40 до 90 мг 1 раз на добу протягом 14 діб /600 мг однократно, потім 600 мг 2 рази на добу протягом 14 діб)	Абакавір : AUC ↔ C _{max} ↓35 % Метадон: CL/F ↑22 %	Немає необхідності у корекції дози Ківекси. Необхідність корекції дози метадону малоймовірна у більшості пацієнтів; іноді може знадобитися повторне титрування дози метадону.
Метадон/ламівудин	Взаємодія не досліджена.	
РЕТИНОЇДИ		
Ретиноїдні сполуки (наприклад, ізотретиноїн)/ абакавір	Взаємодію не досліджено. Можлива взаємодія через спільний шлях елімінації за допомогою алкогольдегідрогенази.	Недостатньо даних, щоб рекомендувати корекцію дози.
Ретиноїдні сполуки (наприклад, ізотретиноїн)/ ламівудин Немає досліджень взаємодії препаратів	Взаємодію не досліджено.	

РІЗНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Етанол/абакавір (0,7 г/кг однократно/ 600 мг однократно)	Абакавір: AUC ↑41 % Етанол: AUC ↔ (інгібування алкогольдегідрогенази)	Немає необхідності у корекції дози.
Етанол/ламівудин	Взаємодію не досліджено.	
Розчину сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)	Разова доза ламівудину 300 мг Ламівудин: AUC↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓28 %; 52 %; 55 %	Слід уникати постійного застосування ламівудину з лікарськими засобами, що містять сорбіт, або проводити більш частий контроль вірусного навантаження ВІЛ-1, коли одночасного постійного застосування неможливо уникнути.

Скорочення:

↑ = підвищення;

↓ = зниження;

↔ = немає суттєвих змін;

AUC = площа під кривою «концентрація – час»;

C_{max} = максимальна зареєстрована концентрація;

CL/F = кліренс при пероральному застосуванні.

Діти.

Дослідження щодо взаємодії проводили тільки у дорослих.

Особливості застосування.

У цьому розділі описано особливості застосування, які стосуються абакавіру і ламівудину. Додаткових застережень щодо застосування Ківекси немає.

Пацієнтам слід усвідомлювати, що лікування сучасними антиретровірусними препаратами не зменшує ризик передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом або з інфікованою кров'ю, тому вони мусять вживати відповідних запобіжних заходів.

Гіперчутливість (також див. розділ «Побічні реакції»)

Абакавір пов'язаний з ризиком реакцій гіперчутливості (РГЧ) (див. розділ «Побічні реакції»), які характеризуються пропасницею та/або висипом з іншими симптомами, що свідчать про поліорганні ураження. РГЧ спостерігали при застосуванні абакавіру. Деякі з них можуть загрожувати життю. Ризик виникнення РГЧ на абакавір є вищим у пацієнтів з позитивним статусом щодо алеля HLA B*5701. Але є також повідомлення (з меншою частотою) про виникнення РГЧ на абакавір у пацієнтів, які не є носіями цього алеля.

Тому слід дотримуватись таких рекомендацій:

- Перед початком лікування у кожного хворого на ВІЛ, незалежно від його расової приналежності, потрібно задокументувати статус щодо алеля HLA B*5701.

- Ніколи не слід призначити лікування Ківексою пацієнтам з позитивним статусом щодо алеля HLA B*5701, а також пацієнтам з негативним статусом щодо алеля HLA B*5701, у яких підозрюють РГЧ на абакавір при застосуванні інших лікарських засобів, що містять абакавір (наприклад, «Зіаген», «Тризивір», «Тріумек»).

- Застосування Ківекси слід негайно припинити, навіть у разі відсутності у пацієнтів алеля HLA В*5701, при підозрі на РГЧ. Лікування Ківексою після початку розвитку РГЧ може призвести до станів, що загрожують життю.

- Після припинення лікування Ківексою через підозру на РГЧ лікування Ківексою або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір (наприклад, «Зіаген», «Тризівір», «Тріумек»), ніколи не можна поновлювати.

- Результатом відновлення лікування абакавіром після РГЧ є швидке поновлення симптомів протягом кількох годин. Ці симптоми зазвичай є більш тяжкими, ніж первинна реакція, і можуть включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та мати летальний наслідок.

- Щоб запобігти повторному прийому Ківекси, пацієнти з підозрою на РГЧ повинні повернути таблетки, що залишились.

- Пацієнтів потрібно проінформувати про необхідність витягнути з упаковки препарату та прочитати цю інструкцію та спеціальну «Попереджувальну карту», а також тримати останню весь час при собі.

Клінічні прояви РГЧ на абакавір

РГЧ на абакавір добре вивчені під час клінічних досліджень та післярестраційного застосування. Симптоми зазвичай з'являються в перші шість тижнів від початку лікування абакавіром (у середньому через 11 діб), хоча ці реакції можуть з'явитися в будь-який час протягом лікування.

Майже всі РГЧ включають пропасницю та/або висип. Інші симптоми, які спостерігаються як частина РГЧ на абакавір, детально описані в розділі «Побічні реакції», включають респіраторні та гастроінтестинальні симптоми. Важливо знати, що при таких симптомах **можливе помилкове діагностування захворювань легенів (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентеритів замість РГЧ.**

Симптоми, пов'язані з реакцією гіперчутливості, посилюються при подовженні терапії і можуть бути загрозливими для життя. Після припинення терапії абакавіром ці симптоми зазвичай минають. В рідкісних випадках, коли пацієнти припиняли лікування абакавіром через інші причини, не пов'язані з симптомами РГЧ, також спостерігались реакції, що були загрозливими для життя і виникали протягом кількох годин після поновлення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Поновлення лікування абакавіром таких пацієнтів можливе лише за умови, що медична допомога у разі необхідності буде надана вчасно.

Лактоацидоз

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу, іноді летальні, зазвичай асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання), неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз має високу летальність та може асоціюватися з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає зазвичай після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування нуклеозидними аналогами слід припинити.

З обережністю слід призначати аналоги нуклеозидів для лікування пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та печінкового стеатозу (включаючи деякі медичні препарати та алкоголь). Особливий ризик мають пацієнти, коінфіковані гепатитом С, які лікуються альфа-інтерфероном та рибавирином.

Пацієнти, які мають підвищений ризик, потребують подальшого нагляду.

Маса тіла та параметри метаболізму

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії. Факторами впливу на вказані рівні можуть бути також контроль хвороби та зміна стилю життя. Стосовно збільшення рівня ліпідів у деяких випадках є підтвердження впливу лікування, в той час як збільшення маси тіла не має такого підтвердження. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Терапію порушень ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Панкреатит

Повідомлялося про випадки панкреатиту, але причинний зв'язок його виникнення із застосуванням ламівудину та абакавіру не з'ясований.

Ризик вірусологічної невдачі лікування

Потрійна нуклеозидна терапія: були повідомлення про високий рівень вірусологічної невдачі лікування та появи резистентності на ранній стадії при комбінованому лікуванні абакавіром та ламівудином з тенофовіру дизопроксилу фумаратом у режимі лікування 1 раз на добу.

Ризик виникнення вірусологічної невдачі лікування при застосуванні Ківекси може бути вищим, ніж при застосуванні інших терапевтичних режимів.

Захворювання печінки

Ефективність та безпека застосування Ківекси для хворих зі значними порушеннями функції печінки не встановлена. Застосовувати Ківексу для лікування пацієнтів із тяжкою або помірною печінковою недостатністю не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з уже наявним порушенням функцій печінки, включаючи хронічний активний гепатит, зафіксоване збільшення частоти порушення функцій печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії – стан вказаних пацієнтів слід контролювати відповідно до стандартної практики. Лікаря слід розглянути рішення щодо призупинення або припинення лікування, якщо є докази погіршення захворювання печінки у таких хворих.

Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту В або С

Існує підвищений ризик серйозних і потенційно летальних побічних реакцій з боку печінки у пацієнтів із хронічним гепатитом В або С, які перебувають на комбінованій антиретровірусній терапії. У разі супутньої антивірусної терапії гепатиту В або С лікарю слід звернутися також до відповідних інструкцій для медичного застосування супутніх лікарських засобів.

Якщо ламівудин застосовувати одночасно для лікування ВІЛ-інфекції та гепатиту В, необхідна додаткова інформація, що стосується застосування ламівудину у лікуванні інфекції гепатиту В (слід звернутися до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять ламівудин та показані для лікування гепатиту).

Якщо припинено лікування Ківексою пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В, необхідно періодично визначати показники функції печінки і маркери реплікації вірусу гепатиту В, оскільки в разі припинення лікування ламівудином у таких пацієнтів можлива поява клінічних та лабораторних ознак загострення гепатиту (слід звернутися до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять ламівудин та показані для лікування гепатиту).

Порушення функцій мітохондрій

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричинити порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при сумісному застосуванні зі ставудином, диданозином та зидовудином. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період, головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які були повідомлення, – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Були рідкісні повідомлення про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, порушення

поведінки). Чи є такі неврологічні порушення транзиторними, на даний час невідомо. Ці порушення мають бути враховані відносно кожної дитини, яка зазнала впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів у внутрішньоутробний період, і має тяжкі клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Синдром імунного відновлення

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають протягом перших тижнів або місяців після початку комбінованої антиретровірусної терапії. Прикладами таких реакцій є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями, або пневмонія *Pneumocystis jiroveci* (відома під назвою РСР). Будь-які запальні явища потрібно без затримки дослідити і при необхідності розпочати лікування. У період становлення імунного відновлення також повідомлялося про розвиток аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит), які можуть виникати через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз

Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, збільшений індекс маси тіла), були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-хворобою та у разі тривалого застосування комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів потрібно попередити, що у разі появи у них болю у суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі їм слід звернутися за порадою до лікаря.

Опортуністичні інфекції

У пацієнтів, незважаючи на застосування Ківекси або будь-якої іншої антиретровірусної терапії, ВІЛ-інфекція не зникає, можуть розвинути опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому такі пацієнти повинні постійно перебувати під клінічним наглядом досвідчених лікарів.

Інфаркт міокарда

Спостережні епідеміологічні дослідження показали зв'язок між інфарктом міокарда у хворих і лікуванням абакавіром. В основному це були пацієнти, які раніше проходили антиретровірусну терапію. Під час клінічних досліджень зафіксовано обмежену кількість інфарктів міокарда, тому не можна виключити деякого підвищення ризику. Загалом, наявні дані, тому дещо суперечливі: не можуть ані підтвердити, ані спростувати причинно-наслідкового зв'язку між лікуванням абакавіром і ризиком розвитку інфаркту міокарда. На сьогодні не існує встановленого біологічного механізму для пояснення потенційного збільшення ризику. При призначенні Ківекси потрібно мінімізувати всі фактори ризику, що піддаються впливу (наприклад, паління, артеріальна гіпертензія і гіперліпідемія).

Медикаментозна взаємодія

Ківексу не слід приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин або емтрицитабін.

Застосування ламівудину разом з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ківекса містить азобарвник «Жовтий захід FCF», що може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. У дослідженнях на тваринах не було виявлено ознак впливу абакавіру і ламівудину на фертильність.

Вагітність. Приймаючи рішення щодо застосування антиретровірусних агентів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ новонародженому, слід брати до уваги дані, отримані під час досліджень на тваринах, а також клінічний досвід застосування вагітними жінками.

Були отримані дані досліджень ламівудину та абакавіру на вагітних тваринах. Дані досліджень абакавіру на тваринах вказують на ембріотоксичність у щурів, але не у кролів. Дані досліджень ламівудину показали підвищення ранньої летальності ембріонів у кролів, але не у щурів. Активні компоненти Ківекси можуть пригнічувати реплікацію клітинної ДНК, було також показано, що абакавір має канцерогенні властивості на тваринних моделях. Клінічна значущість цих результатів невідома. Встановлено трансплацентарну проникність абакавіру і ламівудину в організмі людини. Застосування препарату у період вагітності виправдане лише у випадку, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода. Хоча дослідження на тваринах не є цілком показовими стосовно людини, дані, отримані в дослідках на кролях, свідчать про ризик ранньої загибелі ембріонів.

Дані щодо вагітних жінок, які отримували абакавір протягом I триместру вагітності (більш ніж 800 випадків), і жінок, які отримували абакавір протягом II і III триместрів вагітності (понад 1000 випадків) вказують на відсутність вроджених вад і фето-/неонатальних ефектів. Дані щодо вагітних жінок, які отримували ламівудин протягом I триместру вагітності (більш ніж 1000 випадків), і жінок, які отримували ламівудин протягом II і III триместрів вагітності (понад 1000 випадків) вказують на відсутність вроджених вад і фето-/неонатальних ефектів. Даних щодо застосування Ківекси у період вагітності немає, проте ризик вроджених вад навряд чи існує у людини, зважаючи на вищенаведене. Пацієнткам, коінфікованим гепатитом, які лікувалися препаратом, що містить ламівудин, таким як Ківекса, та згодом завагітніли, слід приділити увагу, тому що можливе повернення симптомів гепатиту після припинення лікування ламівудином.

Мітохондріальні дисфункції

Нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють різного рівня ушкодження мітохондрій. Були повідомлення про порушення функцій мітохондрій у ВІЛ-негативних новонароджених і немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів у період вагітності або пологів (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю. Абакавір та його метаболіти екскретуються у молоко лактуючих щурів. Абакавір також екскретується у грудне молоко людини. За результатами досліджень більш ніж 200 пар матерів та немовлят, які лікувалися від ВІЛ-інфекції, концентрації абакавіру у сироватці крові немовлят, яких годують матері, що лікуються від ВІЛ-інфекції, є дуже низькими (< 4 % від рівнів концентрацій у сироватці крові матерів), та прогресивно знижуються до рівнів, що не визначаються, коли немовля досягає 24 тижнів від народження. Немає даних щодо безпеки застосування абакавіру та ламівудину дітям віком до 3 місяців. Тому матерям не рекомендується годувати дітей грудним молоком, якщо вони перебувають на лікуванні абакавіром та ламівудином. Додатково ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується за будь-яких обставин відмовитися від годування груддю своїх немовлят з метою уникнення передачі їм ВІЛ-інфекції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальних досліджень щодо впливу ламівудину чи абакавіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або при роботі з іншими механізмами не проводили. Під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем чи іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Ківекси.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Ківексою повинен призначати спеціаліст, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

У зв'язку з неможливістю корекції дози при застосуванні комбінованих таблеток з фіксованим вмістом активних компонентів Ківексу не слід призначати дорослим та підліткам, чия маса тіла становить менше 25 кг.

Ківексу можна приймати незалежно від прийому їжі.

Комбіновані препарати з фіксованим вмістом активних компонентів не слід застосовувати, коли може виникнути необхідність у припиненні прийому або корекції дози одного з активних компонентів. У разі припинення прийому Ківекси або при необхідності корекції дози слід призначати як монопрепарати абакавір «Зіаген» або ламівудин «Епівір». У подібних випадках лікар має ознайомитися з інструкціями для медичного застосування вказаних лікарських засобів.

Дорослі та діти (з масою тіла від 25 кг)

Рекомендована доза Ківекси для дорослих та підлітків становить 1 таблетку 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика абакавіру та ламівудину у пацієнтів віком від 65 років на даний час не вивчена. Таким пацієнтам слід приділяти підвищену увагу через пов'язані з віком зміни, такі як зниження функції нирок, порушення параметрів крові, підвищення частоти порушень функції печінки, нирок, серця, інші супутні захворювання, а також застосування інших лікарських засобів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У той час як для пацієнтів із нирковою недостатністю корекція дози абакавіру не потрібна, дозу ламівудину слід зменшити у зв'язку зі зниженням кліренсу креатиніну. Через це не рекомендується застосовувати Ківексу при кліренсі креатиніну менше 50 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Абакавір метаболізується головним чином у печінці. Немає клінічних даних щодо пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю, тому застосування Ківекси не рекомендується, крім випадків особливої необхідності. Ретельний нагляд потрібен пацієнтам з легким ступенем печінкової недостатності (індекс Чайлда – П'ю – 5 – 6), включаючи моніторинг рівнів абакавіру у плазмі крові пацієнтів у разі необхідності.

Діти.

Не рекомендується застосовувати Ківексу для лікування дітей з масою тіла до 25 кг у зв'язку з відсутністю можливості корекції дози. Для підбору терапії лікарям слід звернутися до інструкцій для медичного застосування ламівудину та абакавіру.

Передозування.

Симптоми. Специфічних симптомів, характерних для передозування абакавіру або ламівудину, не виявлено, окрім тих, які зазначені у розділі «Побічні реакції».

Лікування. У разі передозування за пацієнтом потрібно спостерігати (з метою виявлення ознак токсичної дії препарату, див. розділ «Побічні реакції») і при необхідності застосовувати стандартну підтримуючу терапію. Оскільки ламівудин діалізується, для лікування передозування можна застосовувати гемодіаліз, хоча цей спосіб лікування недостатньо вивчений. Чи може бути абакавір видалений за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу, невідомо.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні Ківекси, узгоджуються з відомими профілями безпеки абакавіру і ламівудину при застосуванні у вигляді окремих лікарських препаратів. Щодо багатьох побічних реакцій неясно, пов'язані вони з діючими речовинами Ківекси або із широким спектром дії інших лікарських препаратів, що застосовуються у лікуванні ВІЛ-інфекції, чи вони є симптомами основного захворювання.

Багато з побічних реакцій, вказаних у таблиці 2, виникали часто (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання) у пацієнтів з гіперчутливістю до абакавіру. Тому пацієнтів

з будь-яким з цих симптомів слід уважно обстежити на наявність цієї гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже рідко повідомлялося про випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу, коли гіперчутливість до абакавіру не можна виключити. У таких випадках застосування лікарських засобів, що містять абакавір, слід остаточно припинити.

Побічні реакції абакавіру і ламівудину наведено в таблиці 2 за органами та системами, а також за частотою їх виникнення. Частота виникнення визначається як: дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; рідко $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; дуже рідко $< 1/10\ 000$.

Таблиця 2. Побічні реакції абакавіру та ламівудину

Система організму	Абакавір	Ламівудин
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>		<i>Нечасто:</i> нейтропенія (іноді тяжка), анемія (іноді тяжка), тромбоцитопенія. <i>Дуже рідко:</i> істинна еритроцитарна аплазія.
<i>З боку імунної системи</i>	<i>Часто:</i> гіперчутливість.	
<i>З боку метаболізму та харчування</i>	<i>Часто:</i> анорексія. <i>Рідко:</i> лактоацидоз.	<i>Рідко:</i> лактоацидоз.
<i>З боку нервової системи</i>	<i>Часто:</i> головний біль.	<i>Часто:</i> головний біль, безсоння. <i>Дуже рідко:</i> описані випадки периферичної нейропатії (або парестезії).
<i>З боку дихальної системи та грудної клітки</i>		<i>Часто:</i> кашель, назальні симптоми.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	<i>Часто:</i> нудота, блювання, діарея. <i>Рідко:</i> панкреатит, хоча причинний зв'язок його з прийомом абакавіру не встановлений.	<i>Часто:</i> нудота, блювання, біль у животі або коліки, діарея. <i>Рідко:</i> підвищення рівня амілази сироватки крові, панкреатит.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>		<i>Нечасто:</i> минуще підвищення рівня печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази), <i>Рідко:</i> гепатит.
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	<i>Часто:</i> висипання (без системних симптомів). <i>Дуже рідко:</i> мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.	<i>Часто:</i> висипання, алопеція. <i>Рідко:</i> ангіоедема.
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>		<i>Часто:</i> артралгія, м'язові розлади. <i>Рідко:</i> рабдоміоліз.
<i>Загальний стан</i>	<i>Часто:</i> пропасниця, загальмованість, відчуття слабкості.	<i>Часто:</i> підвищена втомлюваність, нездужання, пропасниця.

Застосування дітям.

У клінічному дослідженні ARROW (COL 105677) 669 ВІЛ-інфікованих дітей віком від 12 місяців до 17 років отримували абакавір та ламівудин один або два рази на добу, серед них 104 дитини, інфіковані ВІЛ-1 з масою тіла від 25 кг, отримували абакавір та ламівудин як Ківексу один раз на добу. Не визначено додаткових вимог щодо безпечності при застосуванні лікарського засобу один чи два рази на добу дітям у порівнянні з таким самим режимом застосування для дорослих.

Опис окремих побічних реакцій.

Гіперчутливість (див. також розділ «Особливості застосування»)

Симптоми реакцій гіперчутливості наведені нижче. Ці реакції спостерігалися під час клінічних досліджень або під час післяреєстраційного застосування.

Реакції, що виникали з **частотою понад 10 %**, виділені у тексті жирним шрифтом.

Хоча зазвичай реакції гіперчутливості майже у всіх пацієнтів супроводжуються підвищенням температури та/або появою висипу (макулопапульозного або у вигляді кропив'янки) як частини синдрому, виникали такі реакції і без висипу та температури. Інші основні симптоми включають гастроінтестинальні, респіраторні або системні симптоми, такі як загальмованість та нездужання.

Шкіра: висип (зазвичай макулопапульозний або у вигляді кропив'янки).

Травний тракт: нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині, виразки у роті.

Дихальна система: задишка, кашель, біль у горлі, дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність.

Інші прояви: пропасниця, загальмованість, нездужання, набряк, лімфаденопатія, артеріальна гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілаксія.

Нервова система: головний біль, парестезії.

Гематологічні реакції: лімфопенія.

Гепатобілярна система: підвищення рівня функціональних печінкових тестів, гепатит, печінкова недостатність.

Кістково-м'язова система: міалгія, поодинокі випадки міолізу, артралгія, підвищення рівня креатинінфосфокінази.

Сечовидільна система: підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність.

Симптоми, які пов'язані з РГЧ, посилюються у разі продовження лікування та можуть бути загрозливими для життя.

Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом кількох годин. Ці симптоми зазвичай є більш тяжкими, ніж первинна реакція, і можуть включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть. Подібні реакції також нечасто спостерігали після поновлення лікування абакавіром пацієнтів, у яких був тільки один з основних симптомів гіперчутливості (див. вище) перед припиненням застосування абакавіру, а також у дуже рідких випадках спостерігали у пацієнтів, які поновлювали лікування без попередніх симптомів РГЧ (наприклад у пацієнтів, яких раніше вважали толерантними до абакавіру).

Лактоацидоз

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу, іноді летальні, зазвичай асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом (див. розділ «Особливості застосування»).

Параметри метаболізму.

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії (див. розділ «Особливості застосування»)

Синдром імунного відновлення

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії можуть виникати запальні реакції на асимптоматичні або залишкові опортуністичні інфекції.

Повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит) у становленні імунного відновлення, хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із загально визнаними факторами ризику, розвинутими стадіями ВІЛ-хвороби або у разі тривалого застосування комбінованої антиретровірусної терапії. Частота цього явища невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції на лікарський засіб у післяреєстраційний період має важливе значення. Це забезпечує безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь даного лікарського засобу. Фахівці у сфері охорони здоров'я, а також пацієнти можуть повідомляти про підозрювані побічні реакції до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oaх70065@gsk.com.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері з полівінілхлориду/полівініліденхлориду, запечатаному алюмінієвою фольгою, із захистом від відкриття дітьми, по 3 блістери в коробці;
по 10 таблеток у блістері з полівінілхлориду/полівініліденхлориду, запечатаному алюмінієвою фольгою, із захистом від відкриття дітьми, по 3 блістери в коробці, по 3 коробки в контейнерній упаковці типу «мультипак».

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Глаксо Веллком С.А., Іспанія/
Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глаксо Веллком С.А., Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/
Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.

Дата останнього перегляду.