

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.12.2015 № 853
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4163/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.09.2020 № 2032

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЗІАГЕН™
(ZIAGEN™)

Склад:

діюча речовина: абакавір;

1 мл розчину орального містить 20 мг абакавіру (у формі абакавіру сульфату);

допоміжні речовини: сорбіт (E 420), сахарин натрію, натрію цитрат, кислота лимонна безводна, метилпарагідроксibenзоат (E 218), пропілпарагідроксibenзоат (E 216), пропіленгліколь, ароматизатор полуничний штучний, ароматизатор банановий штучний, кислота хлористоводнева та/або розчин натрію гідроксиду, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцюючий жовтуватий розчин з фруктовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати для системного застосування. Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Код АТХ J05A F06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Абакавір належить до групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та є потужним інгібітором ВІЛ-1 і ВІЛ-2, включаючи ВІЛ-1 ізоляти зі зниженою чутливістю до зидовудину, ламівудину, залцитабіну, диданозину або невірапіну. У клітині абакавір перетворюється на активний метаболіт карбовір трифосфат, головним механізмом дії якого є гальмування зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), у результаті чого порушується необхідний зв'язок у ланцюжку вірусної ДНК та припиняється її реплікація. В дослідженнях *in vitro* противірусна дія абакавіру не була антагоністичною при сумісному застосуванні з НІЗТ диданозином, емтрицитабіном, ламівудином, ставудином, тенофовіром, залцитабіном, зидовудином, ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) невірапіном або інгібітором протеази (ПІ) ампренавіром.

Резистентність in vitro.

Абакавіррезистентні ізоляти ВІЛ-1 були обрані *in vitro* та їх пов'язують зі специфічними генетичними змінами у ділянці кодонів зворотної транскриптази (ЗТ) (кодони M184V, K65R, L74V та Y115F). Вірусна резистентність до абакавіру розвивається достатньо повільно *in vitro*, потребуючи низки мутацій для клінічно значущого росту EC₅₀ у порівнянні з диким типом вірусу.

Резистентність in vivo (терапія пацієнтів, які раніше не отримували лікування). Демонстрація ефективності Зиагену в основному базується на дослідженнях, що були проведені в режимі призначення двічі на добу на попередньо нелікованих пацієнтах, які отримували комбіновану терапію.

Ізоляти від більшості пацієнтів з досвідом вірологічної недостатності при режимі з абакавіром в основних клінічних дослідженнях показали відсутність пов'язаних з НІЗТ змін порівняно з фоном (45 %) або відбором тільки М184V або М184I (45 %). Загальна частота відбору М184V або М184I була високою (54 %), менше за звичайну була при відборі L74V (5 %), K65R (1 %) та Y115F (1 %). Включення зидовудину в режим застосування дало змогу встановити зниження частоти L74V та K65R відбору в присутності абакавіру (з зидовудином 0/40, без зидовудину 15/192, 8 %).

Таблиця 1

| Лікування | Абакавір + Комбівір ¹ | Абакавір + ламівудин + НІЗТ | Абакавір + ламівудин + ІІІ (або ІІІ/ритонавір) | Всього |
|---|----------------------------------|-----------------------------|--|-------------|
| Кількість суб'єктів | 282 | 1094 | 909 | 2285 |
| Кількість вірологічних невдач лікування | 43 | 90 | 158 | 291 |
| Кількість генотипів при лікуванні | 40 (100 %) | 51 (100 %) ² | 141 (100 %) | 232 (100 %) |
| K65R | 0 | 1 (2 %) | 2 (1 %) | 3 (1 %) |
| L74V | 0 | 9 (18 %) | 3 (2 %) | 12 (5 %) |
| Y115F | 0 | 2 (4 %) | 0 | 2 (1 %) |
| M184V/I | 34 (85 %) | 22 (43 %) | 70 (50 %) | 126 (54 %) |
| TAMs ³ | 3 (8 %) | 2 (4 %) | 4 (3 %) | 9 (4 %) |

Примітки:

1. Комбівір є фіксованою дозовою комбінацією ламівудину та зидовудину.
2. Включає три невірологічні невдачі лікування та чотири непідтверджені вірологічні невдачі лікування.
3. Кількість суб'єктів з ≥ 1 мутацій резистентності до аналогів тимідину (TAMs).

TAMs потрібно відібрати, якщо аналоги тимідину пов'язані з абакавіром. У метааналізі 6 клінічних досліджень TAMs не були відібрані на режимах застосування абакавіру без зидовудину (0/127), але були відібрані на режимах застосування абакавіру та аналога тимідину – зидовудину (22/86, 26 %).

Резистентність in vivo (терапія пацієнтів, які раніше отримували лікування).

Клінічно значуще зниження чутливості до абакавіру було продемонстровано у клінічних ізолятих пацієнтів з неконтрольованою реплікацією вірусу, які раніше отримували лікування та були резистентними до інших нуклеозидних інгібіторів. У метааналізі 5 клінічних досліджень, в яких абакавір додавали для підсилення терапії, з 166 осіб 123 (74 %) мали М184V/I, 50 (30 %) мали Т215Y/F, 45 (27 %) мали М41L, 30 (18 %) мали К70R та 25 (15 %) мали D67N. К65R не було, L74V, а також Y115F зустрічались нечасто (≤ 3 %). Регресійне моделювання прогностичних змін генотипу (скориговане щодо основного рівня кількості ВІЛ-1 РНК [вРНК] в плазмі крові, кількості клітин CD4+, кількості та тривалості попереднього антиретровірусного лікування) показало, що наявність 3 чи більше мутацій, зв'язаних з резистентністю до НІЗТ, асоціювалися зі зниженою відповіддю на тижні 4 ($p=0,015$) або 4 чи більше мутації – на середині тижня 24 ($p\leq 0,012$). В доповнення до наведеної інформації 69-й додатковий комплекс мутації

Q151M, який зазвичай визначають в комбінації з A62V, V75I, F77L та F116Y, призводить до високого рівня резистентності до абакавіру.

Таблиця 2

| Базовий рівень мутації зворотної транскриптази | Тиждень 4 (n = 166) | | |
|---|---------------------|---|---------------------------------|
| | n | Медіана змін ВРНК (log ₁₀ копій/мл) | Відсоток < 400 копій/мл ВРНК |
| Мутацій немає | 15 | -0,96 | 40 % |
| M184V єдина | 75 | -0,74 | 64 % |
| Одна із НІЗТ мутацій | 82 | -0,72 | 65 % |
| Будь-яка з двох пов'язаних з НІЗТ мутацій | 22 | -0,82 | 32 % |
| Будь-яка з трьох пов'язаних з НІЗТ мутацій | 19 | -0,30 | 5 % |
| Будь-яка з чотирьох пов'язаних з НІЗТ мутацій | 28 | -0,07 | 11 % |

Фенотипічна резистентність та перехресна резистентність.

Фенотипічна резистентність до абакавіру потребує M184V з принаймні однією іншою відібраною за абакавіром мутацією або M184V з множинними TAMs. Фенотипічна перехресна резистентність до інших НІЗТ з одичною мутацією M184V або M184I є обмеженою. Зидовудин, диданозин, ставудин та тенофовір зберігають свою антиретровірусну активність щодо таких ВІЛ-1 варіантів. Наявність M184V із K65R призводить до зростання перехресної резистентності між абакавіром, тенофовіром, диданозином та ламівудином, а також M184V разом з L74V призводить до перехресної резистентності між абакавіром, диданозином та ламівудином. Наявність M184V із Y115F спричиняє зростання перехресної резистентності між абакавіром та ламівудином. Відповідне застосування абакавіру можливе з урахуванням наявної резистентності.

Перехресна резистентність між абакавіром та антиретровірусними препаратами інших класів (наприклад ІІ та ННІЗТ) маловірогідна.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абакавір швидко та добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, і його абсолютна біодоступність при пероральному прийомі у дорослих становить 83 %. Максимум концентрації у сироватці крові досягається через 1,5 години після прийому таблеток і через годину – після прийому розчину для перорального застосування. Площа під кривою «концентрація-час» для таблеток та розчину для перорального застосування є однаковою. При прийомі таблеток абакавіру у дозі 600 мг на добу максимум концентрації становить приблизно 3 мкг/мл і площа під кривою «концентрація-час» (AUC) з 12-годинним інтервалом прийому – 6 мкг/год/мл. Максимальна концентрація після прийому розчину для перорального застосування є трохи вищою, ніж після прийому таблеток. Застосування абакавіру під час їди сповільнює час появи піку його концентрації в сироватці, але не впливає на загальну концентрацію його в плазмі крові. Тому Зіаген можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Абакавір вільно проникає у різні тканини організму. За даними клінічних досліджень, у хворих, інфікованих ВІЛ, абакавір добре проникає у цереброспінальну рідину. Середнє співвідношення рівнів абакавіру у цереброспінальній рідині та сироватці крові становить приблизно 30–44 %. При застосуванні у терапевтичних дозах рівень зв'язування з білками – приблизно 49 %.

Метаболізм. Абакавір піддається первинному метаболізму у печінці, менш ніж 2 % прийнятої дози виводиться у незміненому стані нирками. Головними метаболітами є 5'-

карбонова кислота та 5'-глюкуронід, перетворення яких відбувається за допомогою алкогольдегідрогенази або шляхом глюкуронізації.

Виведення. Середній час напіввиведення абакавіру становить 1,5 години. Суттєвої акумуляції після багаторазового прийому абакавіру у дозі 300 мг 2 рази на добу не відбувається. Метаболіти та абакавір у незміненому стані у кількості приблизно 83 % прийнятої дози виводяться нирками, решта – з фекаліями.

Фармакокінетика у пацієнтів з нирковою недостатністю. Абакавір первинно метаболізується печінкою, приблизно 2 % незміненого абакавіру виводиться нирками. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності така сама, як у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Тому не потрібно знижувати дозу абакавіру пацієнтам з нирковою недостатністю. На основі обмеженого досвіду Зіаген не слід застосовувати для лікування пацієнтів з кінцевою стадією захворювань нирок.

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 людини. 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 людини. Структурного аналогу цих залоз у людини немає. Хоча канцерогенний потенціал препарату у людини невідомий, ці дані дають можливість вважати, що потенційна 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 від 7 до 24 разів більші за очікувану системну експозицію в організмі людини. Не встановлено клінічної значущості цих даних.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зіаген призначають у складі комбінованої антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції у дітей та дорослих.

Противоказання.

Підвищена чутливість до абакавіру або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Згідно з експериментальними даними *in vitro* та загальновідомими механізмами метаболізму абакавіру, потенціал щодо опосередкованих P450 взаємодій з іншими лікарськими засобами у абакавіру низький. P450 не грає основної ролі в метаболізмі абакавіру, в свою чергу, абакавір не пригнічує метаболізм, опосередкований ферментом CYP3A4 системи цитохрому P450. Було доведено, що *in vitro* абакавір у клінічно значущих концентраціях також не пригнічує ферменти CYP3A4, CYP2C9 або CYP2D6. Під час клінічних досліджень індукції печінкового метаболізму не спостерігалось, тому потенційна можливість взаємодії з іншими інгібіторами антиретровірусних протеаз та іншими препаратами, в метаболізмі яких беруть участь більшість ферментів P450, є малою. За даними клінічних досліджень було доведено, що клінічно значущої взаємодії між абакавіром, зидовудином і ламівудином не існує.

Потенційні індуктори ферментів, такі як рифампіцин, фенобарбітал та фенітоїн, можуть через їх дію на уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазу слабко знизити концентрацію абакавіру в плазмі крові.

Дія абакавіру на фармакокінетику інших речовин

У дослідженнях *in vitro* абакавір демонструє відсутність інгібування або слабку інгібіцію транспортів органічних аніонів 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, протеїну резистентності раку молочної залози (BCRP) або Р-глікопротеїну (Pgp) та мінімальне інгібування транспорту органічних аніонів 1 (OCT1), OCT2, а також протеїну екструзії багатьох лікарських засобів та токсинів 2К (MATE-2K). Тому не очікується, що абакавір буде мати вплив на концентрації у плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами вказаних вище транспортів. 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 речовин на фармакокінетику абакавіру.

У дослідженнях *in vitro* абакавір не є субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, 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).

Взаємодії, пов'язані з абакавіром.

Етанол. Метаболізм абакавіру змінюється під впливом етанолу – збільшується площа під кривою «концентрація-час» приблизно на 41 %. Ці показники не вважають клінічно значущими. Абакавір не впливає на метаболізм етанолу.

Метадон. За даними фармакокінетичного дослідження, одночасне застосування 600 мг абакавіру 2 рази на добу та метадону на 35 % зменшувало максимальну концентрацію абакавіру та на годину затримувало час її досягнення, але площа під кривою «концентрація-час» залишалась незміненою. Зміни фармакокінетики абакавіру не є клінічно значущими. За даними цього дослідження абакавір збільшував середній системний кліренс метадону на 22 %. У зв'язку з цим не можна виключити індукцію ферментів, що метаболізують лікарські засоби. Пацієнти, які знаходяться на лікуванні метадоном, повинні бути під пильним спостереженням щодо симптомів відміни, які проявляються при дозуванні. В цьому випадку може бути потрібна повторна корекція дози метадону.

Ретиноїди. Компоненти ретиноїду елімінуються за допомогою алкогольдегідрогенази. Взаємодія з абакавіром можлива, але вона не вивчалась.

Особливості застосування.

Абакавір пов'язаний з високим ризиком реакцій гіперчутливості (РГЧ) (див. розділ «Побічні реакції»), які характеризуються пропасницею та/або висипанням з іншими симптомами, що свідчать про поліорганні ураження. РГЧ спостерігали при застосуванні абакавіру, деякі з них можуть бути загрозливими для життя, у рідкісних випадках при невідповідному лікуванні – летальними.

Ризик виникнення РГЧ на абакавір вищий у пацієнтів з позитивним статусом щодо HLA B*5701 алелі. Але є повідомлення (з меншою частотою) про РГЧ на абакавір у пацієнтів, які не є носіями цієї алелі.

Тому потрібно дотримуватись таких рекомендацій:

- Потрібно задокументувати HLA B*5701 статус перед початком лікування абакавіром кожному хворому на ВІЛ незалежно від його расової приналежності.

- Ніколи не слід призначити лікування Зіагеном пацієнтам з позитивним HLA B*5701 статусом; а також пацієнтам з негативним HLA B*5701 статусом, у яких була підозра на РГЧ на абакавір при застосуванні інших лікарських засобів, що містять абакавір (таких як Кібекса, Тризівір, Тріумек).

- **Застосування Зіагену слід негайно припинити, навіть за відсутності у пацієнтів HLA B*5701 алелі, при підозрі на РГЧ.** Затримка припинення лікування після початку розвитку гіперчутливості може призвести до станів, що загрожують життю.

- Після припинення лікування Зіагеном через підозру на реакцію гіперчутливості, **лікування Зіагеном або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір (таким як Кібекса, Тризівір, Тріумек), ніколи не можна поновлювати.**

- Незалежно від наявності у пацієнтів HLA B*5701 алелі, якщо лікування лікарським засобом, що містить абакавір, було припинено за будь-яких причин та виникає необхідність у його поновленні, слід ретельно вивчити причини, що спонукали до припинення цього лікування, та впевнитись у тому, що це не було пов'язано з реакцією гіперчутливості. Якщо реакцію гіперчутливості не можна виключити, **лікування Зіагеном або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір (таким як Кібекса, Тризівір, Тріумек), не можна поновлювати.**

- Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом годин. Це повернення зазвичай є більш тяжким, ніж первинна реакція, і може включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та летальний наслідок.

- З метою попередження повторного прийому Зіагену пацієнтам з підозрою на гіперчутливість до препарату таблетки або розчин оральний, що залишились, необхідно утилізувати.

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

Клінічні прояви реакцій гіперчутливості на абакавір

Реакції гіперчутливості на абакавір добре вивчені протягом клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування. Симптоми зазвичай з'являються в перші шість тижнів (середній час початку – 11 діб) від початку лікування абакавіром, хоча ці реакції можуть з'являтися в будь-який час протягом лікування.

Майже всі випадки реакції гіперчутливості включають пропасницю та/або висипання. Інші симптоми та ознаки, які спостерігають як частину РГЧ на абакавір, детально описані в розділі «Побічні реакції», включаючи респіраторні та гастроентерологічні симптоми. Важливо, що такі симптоми **можуть призводити до помилкового діагностування захворювань дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентеритів, замість реакції гіперчутливості.**

Симптоми, пов'язані із реакцією гіперчутливості, погіршуються при продовженні терапії і можуть бути загрозливими для життя. Після припинення терапії абакавіром ці симптоми зазвичай минають.

В рідкісних випадках, коли пацієнти припиняли лікування абакавіром з приводу інших причин, що не пов'язані з симптомами РГЧ, також спостерігались реакції, що були загрожуючими для життя, що виникали протягом години після поновлення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Поновлення лікування абакавіром таких пацієнтів можливе лише за умови, що медична допомога буде надана вчасно у разі необхідності.

Лактоацидоз

Повідомлялось про випадки лактоацидозу, зазвичай асоційованих з гепатомегалією та стеатозом печінки, при застосуванні нуклеозидних аналогів. 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) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз спричиняє високу смертність та може бути пов'язаним 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 будь-яких пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та стеатозу печінки (включаючи деякі медичні препарати та алкоголь). Особливий ризик становлять пацієнти, коінфіковані гепатитом С та які лікуються альфа-інтерфероном та рибавірином.

За пацієнтами, які мають підвищений ризик, необхідне ретельне спостереження.

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 щодо 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. Лікування порушень ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Порушення функцій мітохондрій

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричиняти 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 піддалися впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробному та/або постнатальному періоді, головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які повідомлялося, – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Були повідомлення про рідкісні неврологічні порушення (артеріальна гіпертонія, судоми, порушення поведінки), що виникали після застосування препарату відстрочено. Чи є такі неврологічні порушення транзиторними або постійними на сьогодні невідомо. Ці порушення мають бути враховані відносно кожної дитини, на яку мали вплив нуклеозидні та нуклеотидні аналоги у внутрішньоутробному періоді, з тяжкими клінічними порушеннями невідомої етіології, особливо неврологічними. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Панкреатит

Були повідомлення про випадки панкреатиту, але причинний взаємозв'язок із лікуванням абакавіром не визначений.

Потрійна нуклеозидна терапія

У пацієнтів з високим вірусним навантаженням (понад 100000 копій/мл) вибір потрійної комбінованої терапії, що включає абакавір, ламівудин та зидовудин, вимагає спеціального обговорення. Були повідомлення про високий рівень вірологічної недостатності та появи резистентності на ранній стадії при комбінованому лікуванні абакавіром, тенофовір дизопроксил фумаратом та ламівудином у режимі лікування 1 раз на день.

Захворювання печінки

Безпека та ефективність Зіагену для лікування пацієнтів із суттєвими захворюваннями печінки не встановлені. Зіаген не рекомендується для лікування пацієнтів з помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів, які мали порушення функції печінки до лікування, включаючи хронічні, активні гепатити, збільшується частота виникнення порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії, і вони повинні знаходитись під наглядом згідно з існуючими стандартними рекомендаціями. У разі появи ознак прогресування хвороби печінки у таких пацієнтів слід вирішити питання про перерву в лікуванні або його припинення.

Пацієнти, коінфіковані хронічним гепатитом В та С.

Пацієнти з хронічним гепатитом В та С, які лікуються комбінацією антиретровірусних препаратів, мають підвищений ризик тяжких та потенційно летальних печінкових побічних реакцій. У разі сумісного застосування з антивірусними препаратами для лікування гепатитів В і С слід звернутись до Інструкції з медичного застосування цих препаратів.

Захворювання нирок

Зіаген не слід застосовувати для лікування пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

Синдром імунного відновлення

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування комбінацією антиретровірусних препаратів може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, яка може призвести до тяжкого клінічного стану або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають протягом перших тижнів або місяців лікування комбінованими антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (часто відомо під назвою РСР). Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та розпочати їх лікування у разі потреби. У становленні імунного відновлення також повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним та можливий через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз

Хоча його етіологія 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 тривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнти повинні бути проінструктовані, що у разі появи у них болю в суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі, їм слід звернутись за консультацією до лікаря.

Опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які лікуються Зіагеном або будь-якими іншими антиретровірусними препаратами, можуть виникати опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні залишатися під пильним клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування ВІЛ-асоційованих захворювань.

Передача інфекції

В той час, як ефективна супресія вірусу за допомогою антиретровірусної терапії суттєво зменшує ризик передачі ВІЛ через статевий контакт, ризик не може бути виключений. Запобіжні заходи для попередження передачі інфекції повинні застосовуватися згідно національних рекомендацій.

Інфаркт міокарда

Обсерваційні дослідження показали асоціацію між інфарктом міокарда та застосуванням абакавіру. Ці дослідження проводились, головним чином, за участю пацієнтів із досвідом

застосування антиретровірусних препаратів. За даними цих досліджень було зареєстровано обмежену кількість випадків інфаркту міокарда і не можна було виключити незначне збільшення ризику. Загалом наявні дані обсерваційних та рандомізованих клінічних досліджень є недостатніми для того, щоб підтвердити або відкинути причинний взаємозв'язок між лікуванням абакавіром та ризиком виникнення інфаркту міокарда. На сьогодні не існує встановленого біологічного механізму щодо пояснення потенційного збільшення ризику. У разі застосування Зіагену слід вживати заходів для мінімізації всіх можливих факторів ризику (таких як куріння, артеріальна гіпертензія та гіперліпідемія).

Допоміжні речовини

Зіаген у формі розчину орального містить сорбітол. Якщо застосовувати препарат згідно з рекомендаціями, кожен 15 мл препарату містять приблизно 5 г сорбітолу. Пацієнти з рідкою вродженою непереносимістю фруктози не повинні застосовувати цей препарат. Сорбітол може мати легкий проносний ефект. Калорійність сорбітолу складає 2,6 ккал/г. Препарат також містить метилпарагідроксибензоат та пропілпарагідроксибензоат, що можуть спричинити алергічну реакцію (можливо, відстрочену).

Препарат містить щонайменше 81 мг натрію на 30 мл (максимальна добова доза). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Як правило, при прийнятті рішення про використання антиретровірусних агентів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ новонародженому, беруть до уваги дані, отримані у дослідженнях на тваринах, а також клінічний досвід застосування вагітним жінкам.

Дані досліджень абакавіру на тваринах вказують на ембріотоксичність у щурів, але не у кролів. Абакавір виявляє канцерогенні властивості на тваринних моделях. Клінічна значущість цих результатів не є відомою. Встановлено трансплацентарну проникність абакавіру та/або його метаболітів в організмі людини.

У вагітних жінок, які отримували абакавір протягом першого триместру вагітності у більше ніж 800 випадків, а також у жінок, які отримували абакавір протягом другого і третього триместрів вагітності у понад 1000 випадків, отримані дані вказують на відсутність вроджених вад і фетальних/неонатальних ефектів. Враховуючі ці дані, малоімовірно, що існує ризик вроджених вад у людини.

Мітохондріальні дисфункції: нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють ушкодження мітохондрій. Були повідомлення про порушення функцій мітохондрій у ВІЛ-негативних новонароджених і немовлят, матері яких застосовували нуклеозидні аналоги під час вагітності або в постнатальному періоді (див. розділ «Особливості застосування»).

Лактація. Абакавір та його метаболіти екскретуються у молоко щурів. Абакавір також виділяється з грудним молоком у людини. Немає даних щодо безпеки застосування абакавіру дітям віком до 3 місяців. Тому жінкам не рекомендується годувати дітей грудним молоком, якщо вони перебувають на лікуванні абакавіром. Додатково ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендують за будь-яких обставин відмовитися від годування груддю з метою уникнення передачі ВІЛ-інфекції дітям.

Фертильність. За даними досліджень на тваринах не було виявлено ознак впливу абакавіру на фертильність.

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

Спеціальних досліджень впливу абакавіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось.

Спосіб застосування та дози.

Лікування цим препаратом проводить лише лікар, який має досвід лікування хворих на ВІЛ-інфекцію.

Перед початком лікування абакавіром скринінг на носійство HLA B*5701 алелі потрібно провести у будь-якого ВІЛ-інфікованого пацієнта незалежно від його расової приналежності (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосовувати абакавір пацієнтам, які є носіями HLA B*5701 алелі, не можна.

Препарат приймають незалежно від прийому їжі.

Також існує форма Зіагену у таблетках.

Дорослі та діти (з масою тіла від 25 кг): рекомендованою добовою дозою Зіагену є 600 мг (30 мл), яку можна приймати по 300 мг (15 мл) 2 рази на добу або 600 мг (30 мл) 1 раз на добу.

Діти (з масою тіла до 25 кг).

Діти віком від 1 року: рекомендована разова доза становить 8 мг/кг двічі на добу або 16 мг/кг 1 раз на добу, максимальна добова доза – 600 мг (30 мл).

Діти віком від 3 місяців до 1 року: рекомендована разова доза становить 8 мг/кг двічі на добу. Якщо дворазове застосування препарату не є можливим, слід розглянути однократне застосування в дозі 16 мг/кг/добу. Слід мати на увазі, що дані стосовно застосування препарату 1 раз на добу є дуже обмеженими для цієї вікової групи.

Діти віком до 3 місяців: досвід застосування дітям віком до 3 місяців обмежений.

При переході на однократне застосування з двократного слід прийняти однократну дозу (як вказано вище) приблизно через 12 годин застосування останньої дози при двократному застосуванні, а потім продовжувати застосування рекомендованої для однократного застосування дози кожні 24 години. Якщо режим лікування змінюють з одноразового на дворазове застосування на добу, лікування рекомендованою для двократного застосування дозою абакавіру (як вказано вище) розпочинають приблизно через 24 години після застосування останньої дози при однократному застосуванні.

Ниркова недостатність

При застосуванні Зіагену пацієнтам з нирковою недостатністю корекції дози не потрібно. Проте Зіаген не рекомендований пацієнтам з термінальною стадією захворювань нирок.

Печінкова недостатність

Абакавір метаболізується головним чином у печінці. Не потрібно корекції дозування пацієнтам зі легким ступенем печінкової недостатності (індекс Чайлда–П'ю – 5-6). Відсутні клінічні дані щодо пацієнтів з помірним або тяжким ступенем печінкової недостатності, тому застосування абакавіру цій групі пацієнтів не рекомендується, за винятком випадків з обгрунтованою необхідністю. Якщо абакавір застосовують для лікування пацієнтів з легким ступенем печінкової недостатності, необхідне пильне спостереження за безпекою включаючи моніторинг рівнів абакавіру у плазмі крові, якщо можливо.

Пацієнти літнього віку

На даний час немає даних щодо фармакокінетики абакавіру у пацієнтів віком понад 65 років.

Діти.

Дані про безпеку застосування абакавіру дітям віком до 3 місяців відсутні. Застосовується для лікування дітей віком від 3 місяців.

Передозування.

Під час клінічних досліджень застосовувалась одноразова доза Зіагену до 1200 мг і добова доза до 1800 мг. Жодних додаткових побічних ефектів при цьому не спостерігалось, крім тих, що перераховані при застосуванні нормальних доз. Ефект від прийому більших доз невідомий. У разі передозування пацієнт має перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів токсичності (див. розділ «Побічні реакції»), при необхідності слід застосовувати стандартну підтримуючу терапію. Чи може бути абакавір видалений за допомогою перитонеального або гемодіалізу, невідомо.

Побічні реакції.

Для багатьох побічних реакцій залишається нез'ясованим, пов'язані вони з прийомом Зіагену чи з широким спектром інших препаратів, які застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції, або є результатом захворювання.

Багато з наведених нижче симптомів (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання) виникають часто як складова частина реакції гіперчутливості на абакавір. Тому хворих з будь-якими з цих симптомів необхідно ретельно обстежити на наявність у них реакцій гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»). Існують поодинокі повідомлення про випадки поліморфної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу, якщо не можна було виключити наявність реакції гіперчутливості до абакавіру. У таких випадках застосування препарату, що містить абакавір, слід повністю припинити.

Більшість побічних реакцій, наведених нижче, не обмежують лікування. Частота виникнення побічних ефектів класифікується за такою схемою: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку метаболізму і травлення

Часто: анорексія, гіперлактатемія.

Рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

З боку травного тракту

Часто: нудота, блювання, діарея.

Рідко: панкреатит, хоча причинний взаємозв'язок його з прийомом абакавіру не встановлений.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання (без системних симптомів).

Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

Загальні розлади

Часто: пропасниця, загальмованість, відчуття втоми.

Опис деяких побічних реакцій**Гіперчутливість** (див. також розділ «Особливості застосування»)

Ознаки та симптоми реакцій гіперчутливості наведені нижче. Повідомлення про ці реакції були отримані у ході клінічних досліджень або під час післяліцензійного застосування.

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

Хоча зазвичай реакції гіперчутливості майже у всіх пацієнтів супроводжуються пропасницею та/або появою висипання (макулопапульозного або у вигляді кропив'янки), виникали такі реакції і без висипання та температури. Інші основні симптоми включали

гастроентерологічні, респіраторні або системні симптоми, такі як загальмованість та нездужання.

З боку шкіри: **висипання** (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки).

З боку травного тракту: **нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині, виразки у роті.**

З боку дихальної системи: **задишка, кашель, біль у горлі, дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність, зміни при рентгенологічному дослідженні грудної порожнини (головним чином інфільтрати, що можуть бути локалізованими).**

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

З боку нервової системи: **головний біль, парестезії.**

Гематологічні реакції: лімфопенія.

З боку печінки/підшлункової залози: **підвищення вище нормального рівня показників функціональних печінкових тестів, гепатит, печінкова недостатність.**

З боку кістково-м'язової системи: **міалгія, поодинокі випадки міолізу, артралгія, підвищення рівня креатинфосфокінази.**

З боку сечовидільної системи: **підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність.**

Симптоми, які пов'язані з РГЧ, погіршуються при продовженні лікування, можуть бути загрозливими для життя та іноді призводити до летальних наслідків.

Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом годин. Це повернення зазвичай є більш тяжким, ніж первинна реакція, і може включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть. Подібні реакції також нечасто спостерігають після поновлення лікування абакавіром пацієнтів, у яких був тільки один з основних симптомів гіперчутливості (див. вище) перед припиненням застосування абакавіру, а також у дуже рідкісних 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 повідомлялось про випадки розвитку лактоацидозу, інколи з летальним наслідком, асоційованого з тяжкою гепатомегалією та стеатозом печінки (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 хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування комбінованими антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію. У становленні імунного відновлення також повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним та можливий через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів з загальновідомими факторами ризику, прогресуючою ВІЛ-хворобою або тривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Частота цих випадків невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Зміни лабораторних показників

За даними контрольованих клінічних досліджень, зміни у лабораторних показниках виникали нечасто, без суттєвої різниці у частоті їх виникнення між групою пацієнтів, які лікувались Зіагеном, і контрольною групою.

Діти

У клінічному дослідженні ARROW (COL 105677) було залучено 1206 ВІЛ-інфікованих дітей віком від 3 років до 17 років, 669 з яких отримували абакавір та ламівудин однократно або двократно на добу. Додаткових нюансів щодо безпеки у пацієнтів дитячого віку при однократному чи двократному прийомі на добу в порівнянні з дорослими виявлено не було.

Термін придатності. 2 роки. Термін придатності після першого відкриття флакона – 2 місяці.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 240 мл розчину у флаконі з поліетилену високої щільності з кришкою, що забезпечує захист від відкривання дітьми. По 1 флакону з дозуючим шприцом та адаптером для шприца у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Інк., Канада/GlaxoSmithKline Inc., Canada.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Технічний центр, Онтаріо, L5N 6L4 Місісага, Місісага Роуд, 7333, Канада/
Technical Centre, 7333 Mississauga Road, Mississauga ON L5N 6L4, Canada.

Дата останнього перегляду.