

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «24» января 2017 г.
№ N006337

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

Торговое название
КИВЕКСА®

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №30

Состав
Одна таблетка содержит
активные вещества: абакавира сульфат 702 мг (эквивалентно 600 мг абакавира),
ламивудин 300 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмал
гликолят (тип А), магния стеарат,
состав оболочки: опадрай оранжевый YS-1-13065-A (гипромеллоза (E464), титана
диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80 (E433), краситель Желтый «Солнечный
закат» (E110).

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

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные
препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации. Ламивудин + абакавир.
Код АТХ J05AR02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь абакавир и ламивудин быстро и хорошо абсорбируются. У
взрослых абсолютная биодоступность абакавира и ламивудина составляет 83 % и 80-85
%, соответственно. Максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается через
1,5 ч. и 1,0 ч., соответственно. После однократного перорального применения 600 мг

абакавира, значение C_{\max} равно 4.26 мкг/мл, а значение AUC_{∞} - 11.95 мкг.ч/мл. После многократного перорального применения 300 мг ламивудина в течение 7 дней, значение C_{\max} равно 2.04 мкг/мл, а значение AUC_{24} - 8.87 мкг.ч/мл. Прием пищи не оказывает существенного влияния на действие препарата, поэтому препарат КИВЕКСА® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения абакавира и ламивудина составляет 0.8 и 1.31 л/кг, соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику во всем диапазоне терапевтических доз и невысокую способность связываться с альбуминами плазмы крови (менее 36 % *in vitro*). Связь с белками плазмы крови абакавира - приблизительно 49 % *in vitro*. Это свидетельствует о том, что для препарата КИВЕКСА® вероятность взаимодействия через механизм вытеснения лекарственных препаратов из связи с белками плазмы крови невысока.

Ламивудин и абакавир проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и обнаруживаются в спинномозговой жидкости (СМЖ). Отношение концентрации абакавира в СМЖ и плазме крови (AUC) составляет 30-44 %. Полученные значения пиковых концентраций превышают IC_{50} абакавира в 9 раз по сравнению со значениями абакавира 0.08 мкг/мл, когда абакавир принимается в дозе 600 мг в сутки.

Отношение концентрации ламивудина в СМЖ и плазме крови (AUC) по прошествии 2-4 часов после приема составляет 12 %.

Метаболизм

Метаболизм абакавира происходит преимущественно в печени. Около 2 % от принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболизм абакавира в организме человека связан с действием алкогольдегидрогеназы и образованием глюкуронидных конъюгатов - 5'-карбоновой кислоты и 5'-глюкуронида. Их количество составляет около 66 % от принятой дозы и выводится с мочой.

Ламивудин незначительно подвергается печеночному метаболизму и выводится с мочой преимущественно в неизменном состоянии. Лекарственные взаимодействия ламивудина маловероятны из-за небольшого печеночного метаболизма (менее 10%) и слабого связывания с белками плазмы крови.

Выведение

Период полувыведения абакавира составляет 1.5 часа. После многократного приема препарата внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки значительной аккумуляции препарата не наблюдается. Выведение абакавира происходит посредством печеночного метаболизма с последующей экскрецией метаболитов с мочой. Около 83 % от принятой дозы выводится с мочой в виде метаболитов и неизменного препарата, остальная часть выводится с фекалиями. Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 часов. Средний общий клиренс ламивудина составляет приблизительно 0.32 л/ч/кг, это - преимущественно почечный клиренс (более чем 70 %) через органическую катионную транспортную систему.

Пациенты с нарушением функции печени

Зиаген® метаболизируется преимущественно печенью. У пациентов с незначительным нарушением функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), получающих однократную дозу 600 мг: медиана (диапазон) AUC значение составляло 24,1 (10,4 до 54,8) мкг ч/мл. Результаты показали, что AUC абакавира была увеличена в среднем в 1,89 раза, а период полувыведения - в 1,58 раза.

Тем не менее, невозможно дать окончательные рекомендации по снижению дозы из-за значительной изменчивости экспозиции абакавира.

Абакавир не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир подвергается первичному метаболизму в печени, и менее 2 % препарата выводится в неизменном виде с мочой. Фармакокинетика абакавира одинакова при конечной стадии почечной недостаточности и при сохраненной функции почек. Вследствие пониженного клиренса у пациентов с почечной дисфункцией, плазменные концентрации (AUC) ламивудина увеличиваются. В связи с необходимостью снижения дозы, пациентам с клиренсом креатинина менее чем 50 мл/мин следует назначать монопрепарат ламивудина (Эпивир).

Фармакодинамика

Абакавир и ламивудин являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Механизм действия

Абакавир и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Абакавир и ламивудин последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами в соответствующие активные формы препарата - трифосфаты (ТФ), которые выступают в качестве активных веществ. Ламивудин трифосфат и карбовир трифосфат (активная трифосфатная форма абакавира) являются субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Их основное антивирусное действие заключается в преобразовании монофосфатных форм в вирусную цепь ДНК, приводящее к последующему обрыву цепи. Трифосфаты абакавира и ламивудина проявляют незначительное сходство с ДНК полимеразой клетки хозяина.

Антивирусная активность абакавира в культуре клеток не подавляется в случае совместного применения с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, ставудин, тенофовир, зидовудин) и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (невирапин) или ингибиторами протеазы (ампренавир).

Не наблюдалось эффекта антагонизма *in vitro* при назначении ламивудина и других противовирусных препаратов (диданозин, невирапин, зидовудин).

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину вовлекает развитие изменений аминокислоты M184V, близко расположенной к активному участку вирусной обратной транскриптазы. Мутации M184V уменьшают восприимчивость к ламивудину. Вирусные штаммы, резистентные к зидовудину, при одновременном приобретении устойчивости к ламивудину, могут стать чувствительными к зидовудину. Развитие резистентности к абакавиру связано со специфическими генотипными изменениями в определенной кодонной области обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусная резистентность к абакавиру развивается относительно медленно, необходимы множественные мутации для увеличения концентрации IC₅₀ в 8 раз по сравнению с «диким» штаммом вируса, что может быть клинически значимым.

У штаммов, резистентных к абакавиру, возможно снижение чувствительности к ламивудину, зальцитабину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или диданозину, однако чувствительность к зидовудину и ставудину сохраняется. Маловероятно развитие перекрестной резистентности между абакавиром или ламивудином и антиретровирусными препаратами других классов, например, ингибиторами протеазы или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Уменьшение чувствительности к абакавиру продемонстрировано в клинически выделенных штаммах у пациентов с неконтролируемой репликацией вирусов, которые ранее принимали лечение и являются резистентными к другим нуклеозидным ингибиторам. Клинически выделенные штаммы с тремя и более мутациями, связанные с ингибиторами обратной транскриптазы из группы нуклеозидов вряд ли будут восприимчивыми к абакавиру.

Перекры́стная резистентность, присущая M184V RT, ограничивается в пределах класса антиретровирусных средств – нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свои антиретровирусные действия против ламивудин-резистентного ВИЧ-1, содержащего только M184V мутацию.

Показания к применению

- ВИЧ-инфекция у взрослых в составе комбинированной антиретровирусной терапии
До начала лечения абакавиром необходимо выполнить скрининг ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от их расовой принадлежности на наличие HLA-B*5701. Пациентам, являющимся носителями аллели HLA-B*5701, не следует применять абакавир.aa

Способ применения и дозы

Назначать препарат КИВЕКСА® должны специалисты, имеющие опыт лечения ВИЧ-инфекции. Комбинированные препараты с фиксированными дозами ингредиентов применять не следует в случаях, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, а так же взрослым с массой тела менее 40 кг.

Препарат КИВЕКСА® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

В тех случаях, когда требуется отмена препарата КИВЕКСА® или снижение его дозы, возможно применение его активных компонентов по отдельности в виде препаратов абакавира (Зиаген®) и ламивудина (Эпивир®). В данном случае необходимо ознакомиться с инструкциями по применению каждого препарата отдельно.

Максимальная суточная доза - 1 таблетка 1 раз в день.

Взрослые

1 таблетка 1 раз в день ежедневно.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика абакавира и ламивудина не была изучена у пациентов в возрасте старше 65 лет. При лечении пожилых пациентов следует принимать во внимание повышенную частоту нарушения работы печени, почек, сердца и других сопутствующих заболеваний, а так же применение других лекарственных препаратов.

Пациенты, страдающие почечной недостаточностью

Препарат КИВЕКСА® не рекомендуется к применению у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Пациенты, страдающие печеночной недостаточностью

Абакавир в основном метаболизируется в печени. Нет клинических данных в отношении пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, поэтому использование абакавира не рекомендуется, если на то нет острой необходимости. У пациентов с незначительной степенью нарушения функции печени (степень 5-6 по шкале Чайлда-Пью) необходимо тщательное наблюдение уровня абакавира в плазме крови, если это возможно.

Побочные действия

Препарат КИВЕКСА® содержит два активных компонента – абакавир и ламивудин, и ниже представлены побочные реакции, которые могут встречаться при их применении. Неясно, связаны ли перечисленные реакции с приемом препарата КИВЕКСА®, сопутствующей терапией или же являются следствием общего заболевания.

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

Многие из перечисленных ниже реакций встречаются часто (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, сонливость, сыпь) и могут свидетельствовать о наличии реакции гиперчувствительности. Таким образом, при возникновении любых из этих симптомов, у пациента необходимо тщательно проанализировать данные реакции на предмет их взаимосвязи с реакцией гиперчувствительности. Если препарат КИВЕКСА® был отменен в связи с развитием каких-либо из перечисленных симптомов, но позже было принято решение о возобновлении терапии, прием препарата должен осуществляться под строгим медицинским контролем.

Реакции на абакавир

Часто

- реакции гиперчувствительности
- анорексия
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея
- лихорадка, сонливость, усталость
- сыпь (без системных проявлений)

Редко

- панкреатит, но связь с приемом абакавира не установлена

Очень редко

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

Реакции на ламивудин

Часто

- головная боль, бессонница
- тошнота, рвота, боли в верхней области живота, диарея
- слабость, утомляемость, лихорадка
- сыпь
- алопеция
- артралгия, мышечные нарушения
- кашель, носовые симптомы

Нечасто

- транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)
- анемия, нейтропения, тромбоцитопения

Редко

-молочнокислый ацидоз (перераспределение/накопление жира было выявлено у пациентов, принимающих антиретровирусную терапию. Данная патология имеет мультифакторную этиологию, включая комбинированное применение антиретровирусных препаратов)

- повышение уровня сывороточной амилазы, панкреатит, хотя связь с приемом ламивудина не установлена
- рабдомиолиз
- гепатит

- отек Квинке

Очень редко

- периферическая нейропатия, парестезия, хотя связь с приемом ламивудина не установлена

- истинная эритроцитарная аплазия

- лактоацидоз

Реакции гиперчувствительности на абакавир

Симптомы гиперчувствительности могут появиться в любое время на фоне приема абакавира. Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Те признаки, которые встречались как минимум у 10 % пациентов, выделены жирным шрифтом.

Почти у всех пациентов с реакцией гиперчувствительности развивались лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако встречались реакции без сыпи или лихорадки. Другие ключевые симптомы включают желудочно-кишечные, дыхательные или признаки общего действия на весь организм, такие как слабость/усталость и недомогание.

- сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная)

- тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта

- одышка, кашель, першение и боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром

- лихорадка, слабость/усталость, недомогание, отеки, лимфоаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия

- головная боль, парестезии

- лимфопения

- повышение показателей функциональных печеночных проб, печеночная недостаточность

- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность

- миалгии, редко миозит, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы

- повышение креатинина, почечная недостаточность

В некоторых случаях реакции гиперчувствительности могут ошибочно трактоваться как заболевания респираторной системы (пневмония, бронхит, фарингит), гриппоподобные заболевания, гастроэнтерит или реакции на другие лекарственные препараты. Задержка в диагностике реакций гиперчувствительности может привести к продолжению приема абакавира и, соответственно, к развитию более тяжелых реакций гиперчувствительности на фоне приема.

Симптомы, связанные с реакцией гиперчувствительности ухудшаются при продолжении терапии и могут быть опасными для жизни, в редких случаях - фатальными. После прекращения приема абакавира и других абакавир-содержащих препаратов симптомы реакции гиперчувствительности обычно исчезают.

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

При развитии любых симптомов реакции гиперчувствительности (перечислены выше) прием абакавир-содержащего препарата следует немедленно прекратить.

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

Метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение веса и повышение уровней липидов и глюкозы в крови. *Синдром реактивации иммунитета*
У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне реактивации иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Остеонекроз

Имеются сообщения о случаях остеонекроза у пациентов с прогрессированием ВИЧ инфекции и/или длительной антиретровирусной терапией, особенно при наличии одного или нескольких факторов риска (прием кортикостероидов, бисфосфонатов, злоупотребление алкоголем, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела). Частота остеонекроза неизвестна.

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к абакавиру, ламивудину или к любому другому компоненту препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин

Лекарственные взаимодействия

Поскольку препарат КИВЕКСА® содержит абакавир и ламивудин, могут возникнуть любые взаимодействия, которые были идентифицированы с этими агентами индивидуально. Клинически значимого взаимодействия между абакавиром и ламивудином нет.

Абакавир метаболизируется ферментами UDP-глюкуронилтрансферазы (UGT) и алкогольдегидрогеназой; одновременный прием индукторов или ингибиторов ферментов UGT или с соединениями, элиминирующими через алкогольдегидрогеназу, могут изменить воздействие абакавира.

Ламивудин выводится почками. Активная почечная секреция ламивудина в моче обусловлена транспортером органических катионов (ОСТ2) и транспортерами лекарственных веществ и токсинов (МАТЕ-1 и МАТЕ-2К). Одновременный прием ламивудина с ОСТ и ингибиторами МАТЕ может повысить воздействие ламивудина. Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются ферментами CYP.

Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются ферментами цитохрома P₄₅₀ (такими как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6) и не оказывают ингибирующего или индуцирующего действия на эту ферментную систему. Следовательно, маловероятно взаимодействие препарата КИВЕКСА[®] с антиретровирусными ингибиторами протеазы, нуклеозидами и другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются основными ферментами P₄₅₀.

Препарат КИВЕКСА[®] не должен приниматься вместе с какими-либо другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин.

Нижеуказанный список не следует рассматривать, в качестве исчерпывающего списка, но он представляет исследуемые классы.

Лекарственные средства в терапевтической области	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%) (Возможный механизм)	Рекомендации по совместному применению
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Диданозин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Зидовудин/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	
Зидовудин/Ламивудин Зидовудин 300 мг однократно Ламивудин 150 мг однократно	Ламивудин AUC ↔ Зидовудин AUC ↔	
Эмтрицитабин/Ламивудин		Из-за схожести механизма действия Кивекса [®] не должна назначаться одновременно с аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировке дозы препарата Кивекса [®] . При совместном приеме с ко-тримоксазолом пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Высокие дозы триметоприма / сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP), и токсоплазмоза не были изучены, и их следует избегать.
Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160мг/800мг один раз в день на протяжении 5 дней/ 300 мг единичная доза)	Ламивудин: AUC ↑40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол AUC ↔ (ингибирование транспортера органических катионов)	
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин / абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Рифампицин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. Потенциально возможно незначительное повышение плазменных концентраций.	
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		

Фенобарбитал/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано. Потенциально возможно незначительное повышение плазменных концентраций.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Фенобарбитал/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Фенитоин/ Абакавир	Взаимодействие не исследовано. Потенциально возможно незначительное повышение плазменных концентраций.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы. Отслеживание концентраций фенитоина.
Фенитоин/ Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ H1 ГИСТАМИНА)		
Ранитидин / Абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Ранитидин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин выводится только частично почечной органической катионной транспортной системой.	
Циметидин / абакавир	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Циметидин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин выводится только частично почечной органической катионной транспортной системой.	
ЦИТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кладрибин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. <i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что ведет к потенциальному риску потери кладрибином эффективности в случае комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические результаты также подтверждают возможность взаимодействия ламивудина с кладрибином	Поэтому не рекомендуется одновременное применение ламивудина с кладрибином.
ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метадон / ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы. Необходимость регулировки дозы метадона маловероятна для большинства пациентов; иногда может потребоваться обратное титрование метадона.
Метадон /Абакавир (от 40 до 90 мг один раз в день 14 дней / 600 мг однократно, далее 600 мг дважды в день 14 дней)	Абакавир AUC ↔ C _{max} ↓35% Метадон: CL/F ↑22%	
РЕТИНОИДЫ		
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин) / Абакавир	Взаимодействие не исследовано. Возможно взаимодействие с учетом общего пути выведения с помощью алкогольдегидрогеназы.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин) / Ламивудин Исследования лекарственного взаимодействия не проводились	Взаимодействие не исследовано.	
РАЗНОЕ		

Этиловый спирт / Абакавир (0.7 г/кг разовая доза / 600 мг разовая доза)	Абакавир: AUC ↑41% Этиловый спирт: AUC ↔ (Ингибирование алкогольдегидрогеназы)	Нет необходимости в регуливании дозирования.
Этиловый спирт / ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	

Аббревиатуры: ↑ = увеличение; ↓=снижение; ↔= без значительных изменений;

AUC= Площадь под кривой зависимости концентрации от времени;

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация ;

CL/F = очевидный клиренс при пероральном приеме препарата

Дети

Исследования взаимодействия проводились только при участии взрослых.

Особые указания

Эффективное подавление вируса при использовании антиретровирусной терапии снижает риск передачи ВИЧ половым путем, но **не исключает** его полностью и **не предотвращает** передачу ВИЧ другим лицам половым путем или через кровь. Необходимо продолжать предпринимать необходимые меры предосторожности.

Гиперчувствительность к абакавиру

Абакавир связан с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), которые характеризуются лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами, указывающими на мультиорганное поражение. При приеме абакавира наблюдались реакции гиперчувствительности, некоторые из которых были угрожающими для жизни и, в редких случаях, фатальными, если не проводилась адекватная терапия.

Риск возникновения РГЧ для абакавира высок у пациентов, положительных на наличие HLA-B*5701 аллеля. Однако, сообщалось о РГЧ при приеме абакавира с меньшей частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Следует строго придерживаться следующих принципов:

- скрининг на наличие аллели HLA B*5701 у пациентов должен быть проведен и документирован до начала лечения абакавир-содержащим препаратом
- применение препарата Кивекса® не рекомендуется у пациентов при носительстве аллели HLA B*5701, а также пациентов, у которых подозревается РГЧ на абакавир-содержащий препарат (Тризивир®, Зиаген®, Триумек™)
- Прием препарата Кивекса® следует немедленно прекратить, даже в случае отсутствия HLA-B*5701 аллели, если подозревается РГЧ. Задержка в приостановке лечения препаратом Кивекса® после возникновения РГЧ может привести к угрожающей для жизни реакции.
- После остановки лечения препаратом Кивекса® по причинам подозреваемой РГЧ, **никогда не следует повторно назначать препарат Кивекса® или любой другой препарат, содержащий абакавир (Тризивир®, Зиаген®, Триумек™)**
- Повторное назначение абакавир-содержащих продуктов после подозреваемой РГЧ на абакавир, может привести к быстрому возврату симптомов в течение нескольких часов. Этот рецидив обычно более серьезен по сравнению с первоначальным проявлением, и может вызвать **угрожающую жизни артериальную гипотонию, и может привести к летальному исходу.**
- Во избежание повторного назначения абакавира, пациенты, с подозрением на РГЧ в анамнезе, должны быть проинструктированы о том, что оставшиеся таблетки Кивекса® должны быть утилизированы в соответствии с требованиями

национального законодательства.

Клиническое описание РГЧ на абакавир

РГЧ, связанная с приемом абакавира, хорошо охарактеризована в клинических исследованиях и последующих постмаркетинговых наблюдениях. Симптомы обычно проявлялись в течение первых шести недель (среднее время до начала – 11 дней) от начала лечения абакавиром, **хотя эти реакции могут возникать в любой момент терапии.**

Почти все РГЧ на абакавир включают лихорадку и/или сыпь. Другие симптомы и признаки, наблюдаемые как часть РГЧ на абакавир, подробно описаны в разделе «Побочные действия» (Описание отдельных неблагоприятных реакций), включая дыхательные и желудочно-кишечные симптомы. Важно, что эти симптомы **могут привести к ошибочному диагностированию РГЧ как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита.**

Симптомы, связанные с этим РГЧ, ухудшаются при продолжающейся терапии и **могут представлять угрозу для жизни.** Эти симптомы обычно исчезают при прекращении приема абакавира.

Описаны редкие случаи, когда пациенты, приостановившие прием абакавира по другим, не связанным с РГЧ причинам, также испытывали угрожающие для жизни реакции в течение нескольких часов после повторного назначения терапии абакавира. Повторное назначение абакавира у таких пациентов должно проводиться под строгим медицинским контролем.

Вес и метаболические нарушения

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

Существуют доказательства влияния проводимого лечения на уровни липидов, в то время как нет значимых доказательств влияния на массу тела.

Необходимо внимательно следить за уровнем липидов и глюкозы в крови. При необходимости проводят соответствующее лечение.

Панкреатит

Были сообщения о развитии панкреатита, однако его связь с приемом ламивудина и абакавира не установлена.

Риск вирусологической неудачи

- тройная нуклеозидная терапия: описаны частые случаи вирусологической неудачи, и развитие быстрой устойчивости на раннем этапе, когда абакавир и ламивудин комбинировались с тенофовир дизопроксил фумаратом в режиме однократного приема.

- риск вирусологической неудачи препарата Кивекса® может быть выше, чем других терапевтических комбинаций (см. раздел Фармакодинамика)

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Кивекса® не установлены у пациентов со значительными нарушениями функции печени. Использование препарата Кивекса® не рекомендуется с умеренным или тяжелым нарушением функции печени.

У пациентов с нарушениями функции печени, включая хронический активный гепатит, чаще наблюдаются изменения печеночных проб во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты нуждаются в мониторинге согласно

стандартной клинической практике. При ухудшении функции печени следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения проводимой терапии.

Пациенты с сопутствующим вирусным гепатитом В или С

У пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, отмечается высокий риск развития тяжелых побочных реакций со стороны печени, потенциально представляющих угрозу для жизни. При одновременном назначении противовирусной терапии гепатита В или С, следует изучить инструкцию по медицинскому применению данных препаратов.

У некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (НВV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что, в свою очередь, может приводить к более тяжелым последствиям у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени. Если препарат Кивекса® был отменен у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В, следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень маркеров репликации НВV.

Митохондриальная дисфункция после внутриутробного воздействия нуклеозидных и нуклеотидных аналогов.

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов; эти случаи преимущественно касались схем лечения, включающих зидовудин. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный характер, в настоящее время неизвестно. Возможность развития данных явлений следует рассматривать у каждого младенца, подвергнутого внутриутробному воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неизвестной этиологии, в частности, неврологических нарушений. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром иммунного восстановления

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне реактивации иммунитета, однако время

первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Остеонекроз

Несмотря на мультифакториальную этиологию (прием кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), имеются сообщения о случаях остеонекроза у пациентов с прогрессированием ВИЧ инфекции и/или длительной антиретровирусной терапией. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при возникновении болей или скованности в суставах, или затруднении при движениях, необходимо информировать лечащего врача.

Опportunистические инфекции

У пациентов, применяющих КИВЕКСУ или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Инфаркт миокарда

Обсервационные исследования показали связь между инфарктом миокарда и использованием абакавира. Изучались, главным образом, пациенты, получавшие антиретровирусные препараты. Данные клинических исследований показали ограниченное число инфарктов миокарда и не могли исключить незначительное повышение риска. В целом доступные данные наблюдаемых когорт и рандомизированных исследований продемонстрировали наличие некоторой несогласованности, которая не может ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственную связь между лечением абакавиром и риском инфаркта миокарда. До настоящего времени нет никакого установленного биологического механизма, объясняющего потенциальное повышение риска. Назначая препарат Кивекса[®], необходимо предпринимать меры по минимизации всех поддающихся изменению факторов риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

Беременность

Как правило, решая использовать антиретровирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции беременных женщин и, следовательно для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин.

Исследования на животных показали влияние токсичности на развивающийся эмбрион и плод у крыс, но не у кроликов. Доказано, что абакавир оказывает канцерогенное влияние на животных. Клиническая значимость этих данных для человека неизвестна. Но 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.

Митохондриальная дисфункция

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* способность вызывать митохондриальные нарушения различной степени поражения. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов.

Лактация

Абакавир и его метаболиты выделяются в молоко кормящих крыс. Поскольку ВИЧ так же проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью ни при каких обстоятельствах во избежание передачи вируса.

На основании данных исследования более 200 пар матерей / детей, получавших лечение ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке крови у младенцев, находившихся на грудном вскармливании матерями, получавшими лечение ВИЧ, очень низкая (<4% концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно снижается до неопределяемых уровней, когда младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, достигают возраста 24 недель. Нет данных о безопасности абакавира и ламивудина при применении его у младенцев младше трех месяцев.

Репродуктивная функция

Исследования на животных показали, что препарат не оказывает никакого влияния на репродуктивную функцию.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Специальных исследований влияния ламивудина и абакавира на способность концентрации внимания при управлении автотранспортом/механизмами не проводилось. Маловероятно, что препарат будет негативно влиять на способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания, моторных или когнитивных навыков. Тем не менее, при оценке способности пациента концентрировать внимание следует учитывать его общее состояние, а также характер побочных эффектов, которые могут появиться на фоне приема препарата КИВЕКСА®.

Передозировка

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

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

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не принимать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд. Глаксо Вэллком Оперэйшенс,
Великобритания
(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)

Упаковщик

Глаксо Вэллком С.А., Испания
(Avenida Extremadura 3, Aranda de Duero, Burgos, 09400 Spain)

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, UK)

КИВЕКСА является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ViiV Healthcare»

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства)

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане
050059, г.Алматы, ул.Фурманова, 273
Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96
Номер факса: + 7 727 258 28 90
Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com