

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «15» декабря 2016 г.
№N005597

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

Торговое название

Зиаген®

Международное непатентованное название

Абакавир

Лекарственная форма

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл

Состав

1 мл раствора содержит

активное вещество – абакавира сульфат 23,4 мг¹ (эквивалентно 20,0 мг абакавира),
вспомогательные вещества: сорбитол 70 % (некристаллический)², натрия сахарин,
натрия цитрат, кислота лимонная безводная, пропиленгликоль,
метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ароматизатор клубничный
искусственный, ароматизатор банановый искусственный, кислота хлороводородная
разбавленная и/или натрия гидроксид, вода очищенная.

¹ – указанное количество абакавира сульфата пересчитывают на абакавир с помощью коэффициента 1,17

² – сорбитол 70 % (кристаллический) ЕФ* может быть заменен на сорбитол 70 % (некристаллический) ЕФ*

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы. Абакавир.

Код АТХ J05AF06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

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

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

Распределение

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

Пиковые концентрации могут достигаться не ранее, чем через 4 часа, но наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC_{50} (50 % ингибиторная концентрация) абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкМ (микромоль). Связывание с белками плазмы незначительное (~ 49 %).

Метаболизм

Зиаген® метаболизируется, главным образом, в печени. С мочой в неизменном виде выделяется менее 2 % от принятой дозы. Метаболизм Зиагена® в организме человека связан преимущественно с действием алкогольдегидрогеназы и образованием глюкуронидных конъюгатов 5'-карбоновой кислоты и 5'-глюкуронида. Количество этих метаболитов составляет около 66 % от принятой дозы. Метаболиты выводятся с мочой.

Выведение

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

Нарушения функции печени

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

достижения терапевтического эффекта пациентам с незначительной степенью нарушения функции печени следует принимать Зиаген® по 10 мл 2 раза в сутки.

Нарушения функции почек

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

Дети

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

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

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет фармакокинетику абакавира не изучали.

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

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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

Фармакологические эффекты

Развитие резистентности связано с генотипическими изменениями в определенной кодонной области обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность к абакавиру развивается относительно медленно и требует наличия множественных мутаций для достижения 8-кратного увеличения IC50 по сравнению с диким штаммом вируса. Маловероятно развитие перекрестной резистентности между Зиагеном и ингибиторами протеазы или ненуклеозидными ингибиторами обратной

транскриптазы. Неэффективность начальной терапии Зиагеном, ламивудином и зидовудином обусловлена, главным образом, мутацией исключительно M184V.

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

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

Показания к применению

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

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

Способ применения и дозы

Назначать Зиаген[®] должны специалисты, имеющие опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Зиаген[®] можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Курс лечения определяет врач.

Взрослые и дети с массой тела >25 кг

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

Дети в возрасте от 3 месяцев и весом < 25 кг

Дети от одного года

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

Дети от 3 месяцев до одного года

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

Дети младше 3 месяцев

Не рекомендуется в связи с лимитированными клиническими данными.

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

Пациенты с нарушением функции почек

Специального подбора дозы не требуется.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется в первую очередь в печени.

Нет определенной рекомендации для пациентов с незначительными нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Child-Pugh). Нет клинических данных в отношении пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, поэтому использование абакавира не рекомендуется, если на то нет острой необходимости. Если абакавир используется у пациентов с незначительным нарушением функции печени, необходимо тщательное наблюдение, в том числе рекомендуется контроль уровня абакавира в плазме крови, если это возможно

Пожилые

Нет фармакокинетических данных для пациентов старше 65 лет

Пропущенная доза

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

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

Побочные действия

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

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

Большинство побочных реакций, перечисленных ниже, не ограничивали лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), *неизвестно* (частота не может быть оценена).

Часто

- реакции гиперчувствительности
- анорексия, тошнота, рвота, диарея
- головная боль
- лихорадка, утомляемость, слабость, сонливость
- гиперлактатемия
- сыпь (без системных симптомов)

Редко

- лактоацидоз
- перераспределение/увеличение жировых отложений (имеет мультифакторную этиологию, включая совместный прием других антиретровирусных препаратов)

- панкреатит (связь с приемом препарата Зиаген® неясна)

Очень редко

- молочнокислый ацидоз

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

Описание отдельных побочных реакций

Реакции гиперчувствительности на абакавир

Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Они были идентифицированы из клинических или постмаркетинговых исследований. 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, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия

- **головная боль**, парестезии

- лимфопения

- **повышение показателей функциональных печеночных проб**, печеночная недостаточность

- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность

- **миалгии**, редко миолиз, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы

- повышение креатинина, почечная недостаточность

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

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

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

Метаболические нарушения

КАРТ может сопровождаться такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, устойчивость к инсулину,

гипергликемия и гиперлактатемия.

Синдром реактивации иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала КАРТ может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) 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 КАРТ, 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.

Изменения в лабораторных показателях

В контролируемых клинических исследованиях редко встречались отклонения лабораторных показателей от нормы, связанных с лечением препаратом Зиаген[®], при этом не наблюдалось различие в частоте заболеваний между пациентами, принимающими Зиаген[®], и контрольной группой.

Дети

1206 случаев ВИЧ-инфицированных больных в возрасте от 3 месяцев до 17 лет были зарегистрированы в испытании ARROW (COL105677), 669 из них получали абакавир и ламивудин один или два раза в день. Не было выявлено дополнительных данных по безопасности у педиатрической группы пациентов, получавших препарат один или два раза в день, по сравнению со взрослыми.

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях

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

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

На основании результатов исследований *in vitro* и метаболизма абакавира отмечается низкая вероятность лекарственных взаимодействий с участием препарата Зиаген®.

Препарат Зиаген® незначительно метаболизируется ферментами цитохрома P₄₅₀ (такими как CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на эту ферментную систему. Маловероятно взаимодействие Зиагена® с антиретровирусными ингибиторами протеазы и другими препаратами, метаболизируемыми ферментами системы цитохрома P₄₅₀. Не выявлено клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.

Одновременный прием индукторов ферментов (рифампицин, фенобарбитал и фенитоин) посредством своего влияния на UDP-глюкуронилтрансферазу может слегка снижать плазменную концентрацию абакавира.

Этиловый спирт изменяет метаболизм Зиагена®, в результате чего AUC Зиагена® увеличивается приблизительно на 41 %. Учитывая профиль безопасности препарата Зиаген®, эти изменения можно считать клинически незначимыми. Абакавир не влияет на метаболизм этилового спирта.

Метадон: совместное назначение препарата Зиаген® в дозе 600 мг 2 раза в сутки и метадона приводит к снижению максимальной концентрации (C_{max}) абакавира на 35 % и увеличению времени ее достижения на 1 ч (t_{max}), при этом величина AUC не изменялась. Данные изменения не оказывают влияния на фармакокинетику абакавира, но могут привести к увеличению системного клиренса метадона до 22 %. Эти изменения не являются клинически значимыми, однако, иногда может потребоваться дальнейшая титрация дозы метадона.

Ретиноиды инактивируются под воздействием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с Зиагеном® возможно, однако, исследования не проводились.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

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 задокументирован до начала лечения
- применение препарата Зиаген® недопустимо у пациентов при носительстве аллели HLA B*5701, а также пациентов, у которых подозревается РГЧ на абакавир-содержащий препарат (Тризивир®, Кивекса®, Триумек™)
- Прием препарата Зиаген® следует немедленно прекратить, даже в случае отсутствия HLA-B*5701 аллели, если подозревается РГЧ. Задержка в приостановке лечения препаратом Зиаген® после возникновения РГЧ может привести к угрожающей для жизни реакции.
- После остановки лечения препаратом Зиаген® по причинам подозреваемой РГЧ,

никогда не следует повторно назначать препарат Зиаген® или любой другой препарат, содержащий абакавир (Тризивир®, Кивекса®, 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 остаток препарата Зиаген® должен быть утилизирован 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.

Митохондриальная дисфункция 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 наличия 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.

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 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.

Тройная нуклеозидная терапия

У пациентов с высокой вирусологической нагрузкой (более 100 000 копий/мл) выбору тройной комбинации абакавира, ламивудина и зидовудина должно уделяться повышенное внимание.

Описаны частые случаи вирусологической неудачи, и развитие быстрой устойчивости на раннем этапе, когда абакавир комбинировался с тенофовир дизопроксил фумаратом в режиме однократного приема.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Зиаген[®] не установлены у пациентов со значительными нарушениями функции печени. Зиаген[®] не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

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.

Заболевания почек

Зиаген[®] не рекомендуется к применению у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Вспомогательные вещества

Раствор для приема внутрь Зиаген[®] содержит 340 мг/мл сорбитола. При приеме в соответствии с рекомендациями каждая доза 15 мл содержит приблизительно 5 г сорбитола. Этот препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью фруктозы.

Сорбитол может иметь легкий слабительный эффект. Калорийность сорбитола составляет 2,6 ккал/г.

Раствор для приема внутрь Зиаген® также содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, с задержкой).

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*. Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) 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

Хотя этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелое подавление иммунитета, высокий индекс массы тела), сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают ломоту и боль в суставах, тугоподвижность суставов и трудности при движении.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, применяющих препарат Зиаген® или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Передача инфекции

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

Инфаркт миокарда

Экспериментальные исследования показали связь между инфарктом миокарда и использованием абакавира. В основном исследовались пациенты, проходящие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное число случаев инфаркта миокарда и не исключают небольшое повышение риска. Общие имеющиеся данные, полученные от экспериментальных групп и рандомизированных исследований, показывают некоторую непоследовательность, поэтому не могут ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственной связи между лечением абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. До настоящего времени не существует единого установленного

биологического механизма, чтобы объяснить возможное увеличение риска. При назначении Зиагена® необходимо принять меры, чтобы попытаться свести к минимуму все изменяемые факторы риска (например, курение, гипертония и гиперлипидемия).

Фертильность

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

Беременность

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

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

Дисфункция митохондрий:

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги *in vitro* и *in vivo* вызывают дисфункцию митохондрий различной степени. Сообщалось о развитии дисфункции митохондрий у детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или в постнатальный период

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

Лактация

Абакавир и его метаболиты выделяются в молоко кормящих крыс.

Поскольку ВИЧ так же проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи вируса. Если искусственное вскармливание невозможно, необходимо обратиться к официальным местным рекомендациям по грудному вскармливанию на фоне антиретровирусной терапии. При приеме абакавира в дозе 300 мг в сутки соотношение концентраций абакавира в грудном молоке к плазме составляло 0,9. У большинства младенцев уровень абакавира в плазме не определялся (порог чувствительности – 16 нг/мл). Так как внутриклеточное содержание карбовирида трифосфата (активного метаболита абакавира) не определялось, клиническое значение концентраций абакавира в сыворотке неизвестно.

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

Учитывая возможность развития побочных эффектов, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами.

Передозировка

Симптомы: при однократном применении дозы 1200 мг и дневной дозы 1800 мг не было сообщений о неожиданных побочных реакциях. Действие более высоких доз препарата Зиагена неизвестно.

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

Форма выпуска и упаковка

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл.

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

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Вскрытый флакон хранить не более 2 месяцев

Не принимать препарат по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

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

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

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

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare ULC, Канада

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

Зиаген 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

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите
на сайте www.dari.kz*