

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «02» декабря 2016 г.
№N005234

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

Торговое название

Зиаген®

Международное непатентованное название

Абакавир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – абакавира сульфат 351,0 мг (эквивалентно 300 мг абакавира),
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала
гликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный,
состав оболочки: опадрай желтый YS-1-12789-A (гидроксиметилпропилцеллюлоза,
титана диоксид (E 171), триацетин, железа (III) оксид желтый (E 172), полисорбат 80).

Описание

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

или

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

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 83 %. Среднее время достижения максимальной концентрации (t_{\max}) составляет около 1,5 часов.

При применении Зиагена® в дозировке 300 мг 2 раза в сутки максимальная концентрация (C_{\max}) составляет около 3 мкг/мл, а средняя AUC при 12-часовом интервале между приемами составляет 6,02 мкг ч/мл. При применении 600 мг Зиагена® (2 таблетки) максимальная концентрация (C_{\max}) составляет около 4,26 мкг/мл, а AUC_{∞} равна приблизительно 11,95 мкг ч/мл.

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.

При приеме измельченной таблетки с небольшим количеством полужидкой пищи или жидкости не ожидается какого-либо влияния на фармацевтические характеристики препарата, так же как и влияния на оказываемый им клинический эффект. Данное заключение основано на физико-химических и фармакокинетических показателях активного ингредиента и профиля растворимости абакавира в воде, предполагая, что пациент измельчает таблетку в 100 % объеме и принимает весь полученный объем незамедлительно.

Распределение

Абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость: соотношение AUC в спинномозговой жидкости и плазме крови составляет 30-44 %. При приеме абакавира в дозе 300 мг дважды в день средняя концентрация абакавира в спинномозговой жидкости достигается через 1,5 часа и составляет 0,14 мкг/мл. При увеличении дозы до 600 мг дважды в день средняя концентрация абакавира в спинномозговой жидкости увеличивается по прошествии времени, составляя 0,13 мкг/мл через 0,5-1 час после приема препарата и увеличивается до 0,74 мкг/мл через 3-4 часа.

Пиковые концентрации могут достигаться не ранее, чем через 4 часа, но наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC50 (50 % ингибиторная концентрация) абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкМ (микромоль). Связывание с белками плазмы незначительное (около 49 %). Это указывает на низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами через замещение при связывании белка плазмы.

Метаболизм

Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени. С мочой в виде неизмененного соединения выделяется менее 2 % от принятой дозы. Метаболизм абакавира в организме человека связан преимущественно с действием алкогольдегидрогеназы и образованием глюкуронидных конъюгатов 5'-карбоновая кислота и 5'-глюкуронид. Количество этих метаболитов составляет около 66 % от принятой дозы. Метаболиты выводятся с мочой.

Выведение

Период полувыведения абакавира составляет около 1,5 часов. После многократного приема препарата внутрь в дозе 300 мг 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.

Внутриклеточная фармакокинетика

В исследовании 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих абакавир 300 мг дважды в день, с периодом забора образца за 24 часа до приема препарата в дозе 300 мг, среднее геометрическое значение конечного внутриклеточного периода полураспада карбовира-ТР в стабильном состоянии составило 20,6 часов по сравнению со средним геометрическим значением периода полураспада абакавира в плазме в данном исследовании, равным 2,6 часов. В перекрестном исследовании 27 ВИЧ-инфицированных пациентов, внутриклеточные экспозиции карбовира-ТР были выше для абакавира в дозировке 600 мг один раз в день (показатель $AUC_{24,ss}$ + 32 %, $C_{max24,ss}$ + 99 % и C_{trough} + 18 %) по сравнению с дозировкой 300 мг дважды в день. В общем, эти данные поддерживают использование абакавира в дозе 600 мг один раз в день для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, эффективность и безопасность абакавира при однократном приеме, подтверждается клинически.

Нарушения 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.

Нарушения функции почек

Фармакокинетические показатели у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов с нормальной функцией почек одинаковы, в связи с чем, снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Дети

В соответствии с клиническими испытаниями, проведенными на детях, абакавир быстро и хорошо абсорбируется при приеме препарата детьми.

Фармакокинетические параметры Зиагена[®] у детей сходны с таковыми у взрослых. Сравнительный анализ однократного приема препарата с двукратным режимом дозирования не показал влияния на величину AUC.

Детям в возрасте до 6 лет рекомендуется назначение Зиагена[®] в форме раствора для приема внутрь.

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

Препарат 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 (TP).

Механизм действия Зиагена[®] заключается в ингибировании энзима обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи РНК и прекращению репликации вируса.

Зиаген[®] обладает синергизмом в комбинации с невирапином и зидовудином. Антивирусная активность Зиагена[®] в клеточной культуре не подавляется в случае совместного применения с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, зальцитабин) и ингибиторами протеазы (ампренавир).

Резистентность

Развитие резистентности связано с генотипическими изменениями в определенной кодонной области обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусная устойчивость к абакавиру развивается относительно медленно *in vitro*, требуя многочисленных мутаций для клинически значимого увеличения EC₅₀ над "диким" вирусом.

Было установлено, что добавление зидовудина уменьшает частоту отбора L74V и K65R при наличии абакавира.

В мета-анализе проведенных исследований было продемонстрировано клинически значимое снижение восприимчивости к абакавиру в штаммах пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, которые получали предварительное лечение и устойчивы к другим нуклеозидным ингибиторам. У изолятов, устойчивых к абакавиру, может также быть снижена чувствительность к ламивудину, зальцитабину и/или диданозину, с сохраненной чувствительностью к зидовудину и ставудину.

Неэффективность начальной терапии Зиагеном[®], ламивудином и зидовудином обусловлена главным образом мутацией исключительно M184V. Наличие M184V с K65R приводит к перекрестной резистентности между абакавиром, тенофовиром, диданозином и ламивудином, а M184V с L74V приводит к перекрестной резистентности между абакавиром, диданозином и ламивудином. Наличие M184V с Y115F приводит к перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином. Надлежащее использование абакавира может регулироваться при помощи имеющихся рекомендуемых алгоритмов резистентности.

Маловероятно развитие перекрестной резистентности между Зиагеном[®] и ингибиторами протеазы или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

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. Препарат Зиаген® можно принимать вне зависимости от приема пищи. Рекомендуется глотать таблетку целиком, но для пациентов, которые не в состоянии проглотить таблетку целиком, рекомендуется её размельчить, смешать с небольшим количеством полужидкой пищи или жидкости и сразу же принять, либо получать препарат в форме раствора для приема внутрь.

Курс лечения определяет врач.

Взрослые, подростки и дети с массой тела более 25 кг

Рекомендуемая доза составляет 600 мг в сутки. Можно назначать по 300 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки или по 600 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки.

Дети (весом менее 25 кг):

Детям младше 6 лет и с массой тела менее 14 кг не рекомендуется назначение таблетированных форм препарата. Данной категории пациентов рекомендуется принимать Зиаген® в форме раствора для приема внутрь.

Дети с массой тела от 20 кг до 25 кг: рекомендуемая суточная доза составляет 450 мг. Можно назначать: 150 мг (½ таблетки) утром и 300 мг (1 таблетка) вечером или 450 мг (1½ таблетки) один раз в день.

Дети с массой тела от 14 до 20 кг: рекомендуемая суточная доза составляет 300 мг. Можно назначать: по 150 мг (½ таблетки) два раза в день или 300 мг (1 таблетка) один раз в день.

Дети младше трех месяцев: прием препарата не рекомендуется, так как клинический опыт применения препарата у детей в возрасте младше трех месяцев ограничен и недостаточен.

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

Для пациентов с незначительным нарушением функции печени не требуется никаких рекомендаций по дозировке. 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.

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.

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. Если прием абакавира был отменен по причине развития каких-либо из этих симптомов, возобновление терапии должно проходить под непосредственным наблюдением лечащего врача.

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* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи), *неизвестно* (частота не может быть оценена).

Часто

- анорексия
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея
- лихорадка, утомляемость, слабость
- гиперлактатемия
- сыпь (с отсутствием системных симптомов)

Редко

- перераспределение/отложение жировых отложений¹: общее ожирение, дорсоцервикальное ожирение (горб Буффало), уменьшение количества периферических жировых отложений (в т.ч. лицевого подкожного жира)

¹имеет мультифакторную этиологию, включая совместный прием других антиретровирусных препаратов

- панкреатит (связь с приемом препарата Зиаген® не установлена)

Очень редко

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности на абакавир

Симптомы гиперчувствительности перечислены ниже. Они были определены на основании клинических исследований и пост-маркетинговых наблюдений. Те

симптомы, которые проявились, как минимум у **10 % пациентов**, имеющих реакцию гиперчувствительности, выделены жирным шрифтом.

В большинстве случаев одним из проявлений реакции гиперчувствительности являлось лихорадка или сыпь (макуло-папулезная или крапивница), однако, реакции гиперчувствительности могут наблюдаться и при отсутствии этих симптомов.

- **сыпь** (обычно макуло-папулезная или уртикарная)
- язвенный стоматит, **боль в животе, тошнота, рвота, диарея**
- **одышка, кашель**, боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром
- **лихорадка, вялость/усталость, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- **головная боль**, парестезии
- лимфопения
- **повышение показателей функциональных печеночных проб**, гепатит, печеночная недостаточность
- повышение уровня креатинина, почечная недостаточность
- **миалгии**, миолиз, артралгии, повышение уровня креатинфосфокиназы

Сыпь (81 % против 67 % соответственно) и **проявления со стороны желудочно-кишечного тракта** (70 % против 54 % соответственно) чаще появлялись у детей, чем у взрослых.

Симптомы, связанные с реакцией гиперчувствительности ухудшаются при продолжении терапии, представляют опасность для жизни и могут привести к летальному исходу.

Были выявлены несколько случаев развития реакции гиперчувствительности при возобновлении приема абакавира после его отмены на фоне развития какого-либо одного симптома гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, недомогание/усталость, гастроинтестинальные или респираторные симптомы). Повторные реакции гиперчувствительности могут быть более тяжелыми, чем первоначальные, вплоть до развития угрожающей жизни гипотензии и летального исхода.

Быстронарастающие реакции гиперчувствительности, в том числе опасные для жизни реакции, происходили после возобновления приема Зиагена[®] у пациентов, которые имели только один из ключевых симптомов гиперчувствительности (кожная сыпь, лихорадка, симптомы, связанные с желудочно-кишечным трактом, органами дыхания, или конституциональные симптомы, такие как вялость и недомогание) до прекращения приема Зиагена[®].

Нарушения метаболизма

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на фоне приема комбинированной антиретровирусной терапии существует вероятность развития воспалительных реакций на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также наблюдались случаи развития аутоиммунных нарушений (заболевание Гравеса), которые возникают при установке иммунной реактивации; однако, начало появления нарушений может отличаться у разных пациентов и может проявляться через многие месяцы после начала терапии.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих общепризнанные факторы риска, прогрессирующее заболевание ВИЧ или длительное воздействие комбинированной антиретровирусной терапии. Частота появления таких случаев неизвестна.

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.

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 к абакавиру или любому другому компоненту препарата
- умеренные или тяжелые нарушения функции печени
- детский возраст до 6 лет (рекомендуется раствор для приема внутрь)

Лекарственные взаимодействия

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

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.

Мощные ферментативные индукторы, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, могут незначительно уменьшить концентрацию абакавира в плазме крови посредством их воздействия на УДФ-глюкуронилтрансферазу. Зиаген[®] дает синергический эффект в комбинации с невирапином и зидовудином. Обладает аддитивным действием в комбинации с диданозином, зальцитабином, ламивудином и ставудином.

У штаммов, резистентных к Зиагену[®], возможно снижение чувствительности к ламивудину, зальцитабину и/или диданозидину, однако чувствительность к зидовудину и ставудину сохраняется.

При совместном применении этиловый спирт изменяет метаболизм Зиагена[®], в результате чего АУС Зиагена[®] увеличивается приблизительно на 41 %. Учитывая профиль безопасности Зиагена[®], эти изменения можно считать клинически незначимыми. Зиаген[®] не влияет на метаболизм этилового спирта.

Совместное назначение Зиагена® 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 Зидовудина, но могут привести к увеличению системного клиренса метадона до 22 %. Эти изменения не являются клинически значимыми, однако иногда может потребоваться дальнейшее увеличение дозы метадона.

Ретиноиды, например, изотретиноин, инактивируются под воздействием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с Зиагеном® возможно, однако исследования не проводилось.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Абакавир связан с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами полиорганного поражения. Некоторые реакции гиперчувствительности были опасными для жизни и привели к летальному исходу, несмотря на принятые меры предосторожности.

Исследования показали, что носительство аллели HLA-B*5701 связано со значительным увеличением риска реакции гиперчувствительности на абакавир. Однако РГЧ могут развиваться с меньшей частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Поэтому до начала лечения абакавиром необходимо **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®)

- **применение препарата Зиаген® должно быть немедленно прекращено**, даже при отсутствии аллели HLA-B*5701 при подозрении на развитие реакции гиперчувствительности

- при развитии реакции гиперчувствительности, препарат **Зиаген®** и любые другие **абакавир-содержащие** препараты (**КИВЕКСА®**, **ТРИЗИВИР®**, **ТРИУМЕК®**) **никогда нельзя назначать повторно**

- при возобновлении приема абакавира после его отмены РГЧ сопровождаются тяжелыми симптомами, включая угрожающую жизни артериальную гипотонию, возобновляются в течение нескольких часов и могут привести к летальному исходу

- во избежание самостоятельного возобновления терапии препаратом Зиаген®, после развития реакций гиперчувствительности пациенту следует вернуть оставшиеся таблетки врачу.

Клиническое описание РГЧ на абакавир

Реакция гиперчувствительности на абакавир была хорошо описана во время клинических испытаний и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых 6 недель (медиана времени до наступления 11

дней) от начала приема абакавира, **хотя эти реакции могут появиться на любом этапе лечения.**

Почти у всех пациентов, у которых возникают реакции гиперчувствительности на абакавир, наблюдается повышение температуры тела и/или появление сыпи. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались как часть реакции гиперчувствительности на абакавир, подробно описаны в разделе «Отдельные побочные реакции», в том числе респираторные и желудочно-кишечные симптомы. Важно отметить, что такие симптомы могут привести к неправильной диагностике реакции гиперчувствительности как **респираторное заболевание (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерит.**

Возобновление приема абакавира после реакции гиперчувствительности приводит к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Возобновление РГЧ, как правило, проявляется более тяжело, чем первоначально, и может включать в себя опасную для жизни гипотензию и смерть. В случаях, если принято решение возобновить прием Зиагена[®], это должно быть сделано в условиях, когда медицинская помощь легко доступна.

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 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.

Синдром иммунной реактивации (СИР)

У ВИЧ-инфицированных пациентов с серьезным иммунодефицитом в начале антиретровирусной терапии (АРТ) воспалительная реакция на асимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции может вызвать ухудшение клинических симптомов сопутствующих заболеваний. Обычно в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ наблюдались цитомегаловирусный ринит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония. Любые воспалительные симптомы должны своевременно выявляться и, при необходимости, должна проводиться соответствующая противовоспалительная терапия. Аутоиммунные нарушения (полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб) также встречались при приеме препарата Зиаген®, тем не менее, время приступов заболеваний довольно вариабельно и может наступить через много месяцев после начала терапии препаратом Зиаген®.

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.

Опportunистические инфекции

У пациентов, применяющих препарат Зиаген® или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться опportunистические 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.

Было выявлено незначительное преходящее повышение уровня молочной кислоты у новорожденных, матери которых находились на антиретровирусной терапии, что, возможно, связано с митохондриальной дисфункцией. Клиническое значение данного факта неизвестно.

Были выявлены редкие случаи задержки развития, судорог и других неврологических отклонений, однако, связь между этими случаями и приемом антиретровирусных препаратов во время внутриутробного развития не установлена. Данные факты не влияют на действующие рекомендации к применению антиретровирусных препаратов у беременных женщин во избежание вертикальной передачи инфекции.

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.

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 карбовира 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 поддерживающей терапии. Неизвестно, выводится ли абакавир с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг.

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

или

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

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша

(ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland)

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша

(ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland)

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, UK)

Зиаген является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ViiV Healthcare».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), 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 смотрите также на сайте www.dari.kz