

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы “29” қаңтар
№ N019562 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Зиаген®**

Саудалық атауы
Зиаген®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Абакавир

Дәрілік түрі
Ішуге арналған ерітінді, 20 мг/мл

Құрамы

1 мл ерітіндінің құрамында
белсенді зат – 23,4 мг¹ абакавир сульфаты (20,0 мг абакавирге баламалы),
қосымша заттар: сорбитол 70 % (кристалды емес)², натрий сахарині, натрий цитраты,
сусыз лимон қышқылы, пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат,
пропилпарагидроксибензоат, құлпынайдың жасанды хош иістендіргіші, бананның
жасанды хош иістендіргіші, сұйылтылған хлорсутек қышқылы және/немесе натрий
гидроксиді, тазартылған су.

Сипаттамасы

Жеміске тән иісі бар, мөлдір немесе сәл бозаңданған бозғылт-сары түсті ерітінді

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға
арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар.
Нуклеозидтер – кері транскриптаза тежегіштері. Абакавир.
АТХ коды J05AF06

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

¹ - абакавир сульфатының көрсетілген мөлшері абакавирге 1.17 коэффициенті арқылы қайта есептелген

² - 70% сорбитол (кристалды) ЕФ* 70% сорбитолға (кристалды емес) ЕФ* алмастырылуы мүмкін

Препаратты ішке қабылдағаннан кейін абакавир асқазан-ішек жолынан тез және толық сіңіріледі. Ересектерде абсолютті биожетімділігі 83%-ға жуықты құрайды. Сарысуда ең жоғары концентрацияға жетудің орташа уақыты (t_{max}) 1 сағатты құрайды. Таблеткалар мен ерітінді AUC-ның арасында байқалатын айырмашылық жоқ. Күніне екі рет 300 мг дозада, абакавирдің C_{max} және C_{min} орташа мәні шамамен сәйкесінше 3,00 мкг/мл (30 %) және 0,01 мкг/мл (99 %) құрайды. Препаратты қабылдаулар арасындағы 12 сағаттық аралық барысында AUC орташа мәні (CV) 6,02 мкг×сағ/мл (29 %) құрады, ол күнделікті AUC шамамен 12,0 мкг×сағ/мл баламалы. Ішуге арналған ерітіндінің C_{max} орташа мәні таблеткаларға қарағанда аздап жоғары. Абакавир таблеткасын 600 мг дозада қабылдағаннан кейін, абакавир C_{max} орташа мәні (CV) шамамен 4,26 мкг / мл (28 %), AUC_{∞} орташа мәні (CV) 11,95 мкг×сағ/мл (21 %) құрады.

Тамақ ішу абакавирдің сіңуін баяулатады және ең жоғары концентрациясын C_{max} төмендетеді, бірақ плазмада AUC жалпы концентрациясына ықпалын тигізбейді, сондықтан Зиагенді® тамақ ішуге қарамай-ақ қабылдай беруге болады.

Таралуы

Вена ішіне енгізуден кейін ықтимал таралу көлемі 0,8 л/кг-ге жуықты құрайды, бұл организм тіндеріне абакавирдің еркін өтетіндігін көрсетеді. Абакавир жұлын-ми сұйықтығына жақсы өтеді: жұлын-ми сұйықтығындағы және қан плазмасындағы AUC арақатынасы 30-дан 44 %-ға дейін құрайды. Жұлын-ми сұйықтығында абакавир орташа концентрацияға 1,5 сағаттан соң жетеді және 0,14 мкг/мл құрайды.

Ең жоғары концентрацияға 4 сағаттан соң жетпеуі мүмкін, бірақ бақыланатын мәндері абакавирдің IC_{50} 9 есе артық болады, ол 0,08 мкг/мл немесе 0,26 мкмоль (микромоль) құрайды. Плазма ақуыздарымен байланысуы мардымсыз (шамамен 49%).

Метаболизмі

Зиаген® негізінен, бауырда метаболизденеді. Қабылданған дозаның 2 %-дан азы несеппен бірге өзгермеген күйінде бөлініп шығады. Зиагеннің® адам организміндегі метаболизмі көбінесе алкогольдегидрогеназаның әсер етуіне және 5'-карбон қышқылының түзілуіне және препараттың енгізілген дозасының 66 %-ға жуығын құрайтын 5'-глюкуронид түзу арқылы глюкурондану жолына байланысты. Метаболиттер несеппен бірге шығарылады.

Шығарылуы

Зиагеннің® жартылай шығарылу кезеңі шамамен 1,5 сағатты құрайды. Препаратты 300 мг дозада ішке тәулігіне 2 рет қабылдағаннан кейін препараттың айтарлықтай жинақталу жағдайы байқалған жоқ. Зиагеннің® шығарылуы бауыр метаболизмі арқылы жүреді, ары қарай метаболиттердің несеппен экскрециялануына ұласады. Қабылданған дозаның 83%-ға жуығы несеппен бірге метаболиттер және өзгермеген препарат түрінде шығарылады, қалған бөлігі нәжіспен бірге шығарылады.

Бауыр функциясының бұзылулары

Зиаген® көбінесе бауырда метаболизденеді. Бауыр функциясының аздаған бұзылулары бар (Child-Pugh шкаласы бойынша 5-6 балл) пациенттерде абакавирдің AUC мәні орта есеппен 1,89 есеге, ал жартылай шығарылу кезеңі 1,58 есеге артады. Бауыр функциясының аздаған бұзылуы абакавир метаболиттерінің AUC мәніне ықпалын тигізбейді, бірақ метаболиттердің түзілу және шығарылу жылдамдығын төмендетеді. Емдік нәтижеге қол жеткізу үшін бауыр функциясының аздаған дәрежедегі бұзылулары бар пациенттер Зиаген® препаратын тәулігіне 2 рет 10 мл-ден қабылдағаны жөн.

Бүйрек функциясының бұзылулары

Абакавир, ең алдымен бауырда метаболизденеді, шамамен абакавирдің 2 % өзгермеген түрінде несеппен шығарылады. Бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысындағы пациенттерде абакавирдің фармакокинетикасы бүйрек функциясы қалыпты пациенттерге ұқсас. Сондықтан бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозаны төмендету қажет емес.

Балалар

Абакавир ерітіндісі мен таблеткасын қабылдағанда балаларда жылдам және жақсы сіңеді. Балаларда Зиаген® препаратының фармакокинетикалық параметрлері ересектердегі осындайларға ұқсас болады, алайда балаларда плазмалық концентрациялардың көрсеткіштері өте құбылмалы. Препаратты бір реттік қабылдауды екі реттік режимде дозаланғанмен салыстырып талдау AUC шамасына олардың ықпалын көрсеткен жоқ.

3 айлыққа толмаған балаларда абакавирді қолдануға ұсыну үшін қауіпсіздігі жөніндегі деректер жеткіліксіз. 3 айлыққа толмаған балаларда препаратты қолдану жөніндегі деректер жеткіліксіз. Шектеулі клиникалық деректер препаратты өмірге келгеніне 30 күн толмаған нәрестелерге дене салмағының әр кг шаққанда 2 мг дозада тағайындағанда, AUC көрсеткіші препаратты жасы үлкенірек балаларға 8 мг/кг дозада тағайындаған кезде де осындай күйінде қалатынын көрсетті.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде абакавирдің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. 65 жастан асқан егде пациенттерді емдеген кезде оларда бауыр, бүйрек және жүрек функцияларының төмендеуі жиі орын алатынын, олардың көптеген қатар жүретін аурулардан зардап шегетінін және антиретровирустық дәрілермен қатар, басқа да көптеген препараттарды қабылдайтынын ескерген жөн.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Зиаген® кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштері класына жатады. Ол зидовудинге, ламивудинге, зальцитабинге, диданозинге немесе невирапинге сезімталдығы төмен АИТВ-1 изоляттарын қоса, іріктелген күшті АИТВ-1 және АИТВ-2 тежегіштері болып табылады. Зиаген® белсенді компонент карбовир-5-трифосфатқа (ТР) дейін жасушаішілік метаболизмге ұшырайды. Зиаген® препаратының әсер ету механизмі АИТВ кері транскриптазасы ферментін тежеу болып табылады, ол РНҚ тізбегінің үзілуіне және вирус репликациясының тоқтауына әкеледі.

Жасушалар өсіріндісінде Зиагеннің вирустарға қарсы белсенділігі оны кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштерімен (диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, зальцитабин немесе зидовудин) және кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштерімен (невирапин) немесе протеаза тежегіштерімен (ампренавир) біріктіргенде бәсеңдемейді.

Фармакологиялық әсерлері

Резистенттіліктің дамуы кері транскриптазаның белгілі бір кодондық аймақтарындағы (M184V, K65R, L74V және Y115F кодондары) генотиптік өзгерістермен байланысты. Вирустың абакавирге резистенттілігі біршама баяу дамиды және IC50 мәнінің 8 есе артуына қол жеткізу үшін, «жабайы» вирус штаммымен салыстырғанда, көптеген мутацияның болуын қажет етеді. Зиаген® мен протеаза тежегіштері немесе кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштері арасында айқаспалы

резистенттіліктің дамуы екіталай. Зиаген® препаратымен, ламивудинмен және зидовудинмен бастапқы емнің тиімсіздігіне тек M184V мутациясы ғана себеп болады. Вирустың бақыланбайтын репликациясы бар, алдын ала емделген және басқа нуклеозидтік тежегіштерге тұрақты пациенттердің клиникалық штаммдарында абакавирге сезімталдықтың клиникалық тұрғыдан елеулі төмендегені көріністелді. Зиаген® гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтеді және жұлын-ми сұйықтығында АИТВ-1 РНҚ деңгейін төмендетеді. Басқа антиретровирустық препараттармен біріктірілімінде Зиаген® АИТВ-инфекциямен байланысты неврологиялық асқынуларға жол бермеуде белгілі бір мәнге ие болуы мүмкін, сондай-ақ резистенттіліктің дамуын баяулатуы мүмкін.

Қолданылуы

- біріктірілген антиретровирустық ем құрамында ересектер, жасөспірімдер мен балалардағы адамның иммунтапшылық вирусын (АИТВ инфекциясын) емдеуде. АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерге абакавирмен емді бастағанға дейін нәсіліне байланыссыз, HLA-*B5701 аллелінің барына скрининг жасау керек. HLA-V*5701 аллелінің тасымалдаушысы болып табылатын пациенттерге абакавирді қабылдауға болмайды.

Қолдану тәсілі және дозалары

Зиаген® препаратын АИТВ инфекциясын емдеу тәжірибесі бар мамандар тағайындауы тиіс. Зиаген® препаратын тамақ ішуге қарамай-ақ қабылдай беруге болады.

Емдеу курсы дәрiгер белгiлейдi.

Ересектер және дене салмағы >25 кг балалар

Ұсынылатын доза тәулігіне 2 рет 300 мг (15 мл) немесе тәулігіне бір рет 600 мг (30 мл) құрайды.

3 айлық жасан асқан және салмағы < 25 кг балалар

Бір жасан асқан балалар

Ұсынылатын доза тәулігіне екі рет дене салмағына 8 мг/кг немесе тәулігіне бір рет дене салмағына 16 мг/кг. Ең жоғары тәуліктік доза 2 қабылдауға бөлінген 600 мг (30 мл).

3 айдан бір жасқа дейінгі балалар

Тәулігіне екі рет дене салмағына 8 мг/кг. Егер күніне екі рет режимі мүмкін болмаса, күніне бір рет қабылдауды (күніне 16 мг/кг) қарастыруға болады. Осы популяцияда күніне бір рет қабылдау үшін деректердің шектеулі екенін ескеру керек.

3 айға толмаған балалар

Шектелген клиникалық деректерге байланысты ұсынылмайды.

Препаратты күніне екі рет қабылдаудан бір рет қабылдауға ауысатын пациенттер соңғы екі рет қабылдаудан кейін шамамен 12 сағаттан соң күніне бір рет (жоғарыда сипатталғандай) ұсынылған тәуліктік дозаны қабылдауы керек, ал содан кейін күніне бір рет ұсынылған дозаны (жоғарыда сипатталғандай) шамамен әрбір 24 сағатта қабылдауды жалғастыруы керек.

Қайтадан препаратты күніне екі рет қабылдауға ауысқанда пациенттер күніне бір рет соңғы қабылдаудан кейін шамамен 24 сағаттан соң тәулігіне екі рет ұсынылған дозаны қабылдауы керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Дозаны арнайы таңдау қажет емес.

Зиаген® бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысындағы пациенттерге ұсынылмайды.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Абакавир ең алдымен бауырда метаболизденеді.

Бауыр функциясының аздаған елеусіз бұзылулары бар (Child-Pugh шкаласы бойынша 5-6 балл) пациенттер үшін ұсынымдар жоқ. Бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар пациенттерге қатысты клиникалық деректер жоқ, сондықтан егер ол қатты қажет деп саналмаса абакавирді қолдану ұсынылмайды. Егер абакавир бауыр функциясының елеусіз бұзылуы бар пациенттерде қолданылса, мұқият қадағалау керек, оның ішінде егер ол мүмкін болса қан плазмасындағы абакавирдің концентрацияларын қадағалау ұсынылады.

Егде жастағылар

65 жастан асқан пациенттер үшін фармакокинетикалық деректер жоқ.

Қабылданбай қалған доза

Препаратты қабылдауды өткізіп алған жағдайда, пациент мұны есіне түсіру бойына Зиаген® препаратын бірден қабылдаған жөн. Келесі дозаны әдеттегідей уақытта қабылдау керек. Пациент қосарлы дозаны қабылдамағаны жөн.

Егер Зиаген® препаратын қабылдау жағымсыз құбылыстарға немесе жағдайдың нашарлауына байланысты тоқтатылса, пациент емдеуді қайта жаңғыртар алдында аса жоғары сезімталдықтың ықтимал симптомдарын бақылау үшін дәрігерге жүгінгені жөн.

Жағымсыз әсерлері

Сипатталған жағымсыз реакциялардың көпшілігі үшін, олардың туындауы Зиаген® препаратын қабылдаумен, АИТВ-инфекцияларын емдеуде пайдаланылатын әртүрлі дәрілік заттарды қабылдаумен, немесе ауру патогенезімен байланысты ма, жоқ па, айқын емес.

Төменде аталған симптомдардың көпшілігі (жүректің айнуы, құсу, диарея, қызба, енjarлық/әлсіздік, бөртпе) әдетте абакавирге аса жоғары сезімталдығы бар пациенттерде болады. Сөйтіп, осы белгілердің кез келгені бар болатын пациенттер, онда аса жоғары сезімталдық реакцияларының бар-жоқтығын анықтау үшін, мұқият тексерілуі тиіс. Сирек жағдайларда абакавирге аса жоғары сезімталдық жоққа шығарылмағанда мультиформалы эритема симптомы, Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермалық некролиз туралы хабарланды.

Төменде аталған жағымсыз реакциялардың көбісінде емдеуге шектеу қойылған жоқ. Кездесу жиілігі былайша белгіленеді: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$, жекелеген жағдайларды қоса), *белгісіз* (жиілігіне баға беру мүмкін емес).

Жиі

- аса жоғары сезімталдық реакциясы
- анорексия, жүрек айнуы, құсу, диарея
- бас ауыру
- қызба, қажығыштық, әлсіздік, ұйқышылдық
- гиперлактатемия
- бөртпе (жүйелі симптомдарсыз)

Сирек

- теріасты шелмайының қайта таралуы/ұлғаюы (басқа антиретровирустық препараттарды бірге қабылдауды қоса, мультифакторлы этиологиясы бар)
- панкреатит (Зиаген® препаратын қабылдаумен байланысы анықталмаған)

Өте сирек

- лактатацидоз
- полиморфты эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялары

Аталған аса жоғары сезімталдық реакциясының белгілері мен симптомдары төменде келтірілген.

Аса жоғары сезімталдық реакциясы бар пациенттердің барлығында дерлік синдромның көрінісі ретінде қызба және/немесе бөртпе (әдетте дақты-папулезді немесе уртикарлы) пайда болады, алайда бөртпе және қызбасыз да реакциялар кездесті. Басқа да негізгі симптомдар асқазан-ішек жолы тарапынан, тыныс алу ағзалары тарапынан симптомдарды немесе әлсіздік/шаршау және дімкәстік секілді бүкіл организмге жалпы әсердің белгілерін қамтиды.

- бөртпе (әдетте дақты-папулезді немесе уртикарлы)
- жүректің айнуы, құсу, диарея, іштің ауыруы, ауыз қуысының шырышты қабатының ойық жаралануы
- ентігу, жөтел, тамақтың жыбырлауы және ауыруы, тыныс алу жеткіліксіздігі, респираторлық дистресс синдромы
- қызба, енжарлық/шаршау, дімкәстік, ісінулер, лимфоаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- бас ауыру, парестезия
- лимфопения
- функциональдық бауыр сынамалары көрсеткіштерінің жоғарылауы, бауыр жеткіліксіздігі
- креатинин деңгейінің жоғарылауы, бүйрек жеткіліксіздігі
- миалгиялар, сирек миолиз, артралгиялар, креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы
- креатининнің жоғарылауы, бүйрек жеткіліксіздігі

Аса жоғары сезімталдық реакциясымен байланысты симптомдар емді жалғастыру барысында нашарлайды және өмірге қауіпті болуы мүмкін, сирек жағдайларда – фатальді.

Аса жоғары сезімталдық реакциясы аясында құрамында абакавир бар препаратты қабылдауды жаңғырту бірнеше сағат ішінде симптомдарының қайталануына әкеледі. Қабылдауды жаңғырту аясында аса жоғары сезімталдық реакциясының қайталануы препаратты алғаш қабылдау аясындағы аса жоғары сезімталдық реакциясына қарағанда айтарлықтай ауыр болады, және өмірге қауіп төндіретін гипотония және өлімнің дамуына әкелуі мүмкін.

Сирек жағдайларда аса жоғары сезімталдық дамуының алдыңғы белгілері мен симптомдары болмаған жағдайда («абакавир-толерантты» ретінде қарастырылған пациенттерде) абакавирмен емді жаңғыртқанда аса жоғары сезімталдық реакциясы дамуы мүмкін.

Метаболизмдік бұзылулар

Біріктірілген антиретровирустық ем (бұдан әрі БАРЕ) гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинге төзімділік, гипергликемия және гиперлактатемия секілді метаболизмдік бұзылулармен қатар жүруі мүмкін.

Иммунитеттің қалпына келу синдромы

Ауыр иммунитет тапшылығы бар АИТВ-инфекциясы бар пациенттерде БАРЕ басталған сәтте симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциялары дамуы мүмкін. Иммунитеттің қалпына келу аясында аутоиммундық аурулар да (Грейвс ауруы сияқты) байқалды, алайда олардың бастапқы біліну уақыты ауытқулы болды, және ауру ем басталғаннан кейін көп айлар өткен соң да пайда болуы мүмкін.

Остеонекроз

Жалпыға мәлім қауіп факторлары, кейінгі сатыдағы АИТВ ауруы бар пациенттерде немесе ұзақ БАРЕ кезіндегі остеонекроз жағдайлары туралы хабарламалар бар. Остеонекроздың жиілігі белгісіз.

Препараттың болжамды жағымсыз реакциялары туралы мәліметтер ұсыну дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуге мүмкіндік беретін аса маңызды сәт болып табылады. Медицина қызметкерлері нұсқаулықтың соңында көрсетілген байланыс деректері бойынша және ұлттық ақпарат жинау жүйесі арқылы кез келген болжамды жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсынуы керек.

Зертханалық көрсеткіштерінің өзгеруі

Зиаген® препаратымен емдеумен байланысты зертханалық көрсеткіштердің қалыптағыдан ауытқуы сирек кездесті, бұл кезде Зиаген® препаратын қабылдаған және бақылау тобындағы пациенттер арасында ауыру жиілігінде айырмашылық байқалған жоқ.

Балалар

Ересектермен салыстырғанда препаратты күніне бір немесе екі рет қабылдаған пациенттердің педиатриялық тобында қауіпсіздігіне қатысты қосымша деректер анықталған жоқ.

Болжамды жағымсыз реакциялары туралы мәліметтер ұсыну

Препараттың болжамды жағымсыз реакциялары туралы мәліметтер ұсыну дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуге мүмкіндік беретін аса маңызды сәт болып табылады. Медицина қызметкерлері медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың соңында көрсетілген байланыс деректері бойынша және ұлттық ақпарат жинау жүйесі арқылы кез келген болжамды жағымсыз реакциялар туралы ақпарат ұсынуы керек.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- абакавирге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне белгілі аса жоғары сезімталдық
- 3 айлық жасқа дейін
- фруктозаның туа біткен жақпаушылығы

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Абакавир метаболизмінің негізгі белгілі жолдарының есептері бойынша, абакавирдің қатысуымен дәрілік өзара әрекеттесулер мүмкіндігі төмен болып табылады.

Зиаген® препараты Р₄₅₀ цитохром жүйесінің 3А4 изоферментіне негізделген метаболизмді тежеу қабілетінің жоқ екенін көрсетеді. Ол сондай-ақ СYP 3А4, СYP2С9

немесе CYP2D6 изоферменттерімен метаболизденетін препараттармен өзара әрекеттесудің жоқ екенін көрсетті. Клиникалық зерттеулер бауырдағы метаболизмнің индукциясын анықтаған жоқ. Сондықтан препараттың антиретровирустық протеаза тежегіштерімен (ПТ) және метаболизмі Р450 цитохром жүйесінің негізгі изоферменттерінің қатысуымен жүретін басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз. Клиникалық зерттеулерде абакавирдің, зидовудиннің және ламивудиннің арасында елеулі өзара әрекеттесулер анықталған жоқ. Ферменттердің рифампицин, фенобарбитал және фенитоин сияқты күшті индукторлары, УДФ-глюкуронилтрансферазаға әсер етуінің арқасында абакавирдің қан плазмасындағы концентрациясын елеусіз төмендетуі мүмкін.

Этил спирті Зиагеннің® метаболизміне ықпал етеді, соның нәтижесінде Зиагеннің® АUC мәні шамамен 41%-ға артады. Зиаген® препаратының қауіпсіздік бейінін ескере отырып, бұл өзгерістер клиникалық тұрғыдан маңызды деп саналмайды. Абакавир этил спиртінің метаболизміне ықпалын тигізбейді.

Метадон: Зиаген® препаратын 600 мг дозада тәулігіне 2 рет және метадонды бірге тағайындау абакавирдің ең жоғары концентрациясының (C_{max}) 35 %-ға төмендеуіне және оған жету уақытының 1 сағатқа (t_{max}) артуына әкеледі, мұндайда АUC шамасы өзгерген жоқ. Осы өзгерістер абакавирдің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді, бірақ метадонның жүйелі клиренсінің 22 %-ға дейін артуына әкелуі мүмкін. Бұл өзгерістер клиникалық тұрғыдан маңызды болып табылмайды, алайда, кейбір жағдайларда метадон дозасын түзету қажеттілігі пайда болуы мүмкін мүмкін. Осының нәтижесінде, метадонмен және абакавирмен ем алушы пациенттер дозаны азайтқан кезде білінетін тоқтату синдромының даму мүмкіндігіне орай бақылауға алынуы тиіс.

Ретиноидтар: ретиноидты қосылыстар алкогольдегидрогеназа көмегімен шығарылады. Абакавирмен өзара әрекеттесуі мүмкін, бірақ зерттелмеген.

Айрықша нұсқаулар

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Абакавирді қолдану қызба және/немесе бөртпе және полиағзалық зақымдануды білдіретін басқа да симптомдармен сипатталатын аса жоғары сезімталдық реакциясының (АСР) даму қаупімен байланысты. Абакавирді қолданғанда аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды, кейбіреулері өмірге қауіп төндіретіндей болды және сирек жағдайларда талапқа сай ем жүргізілмесе, өлімге әкеліп соқты.

Абакавирге АСР пайда болу қаупі HLA-B*5701 аллелінің болуына оң нәтижелі пациенттерде едәуір жоғары. Дегенмен, абакавирге АСР осы аталған аллельдің тасымалдаушысы болып табылмайтын пациенттерде аз жиілікпен байқалды.

Келесі қағидаларды қатаң ұстану керек:

- пациенттерде HLA B*5701 аллелінің барына скрининг емдеуді бастағанға дейін жүргізілуі және құжатталуы тиіс

- Зиаген® препаратын HLA B*5701 оң статусы бар пациенттерде, сондай-ақ құрамында абакавир бар басқа дәрілік препаратты (Тризивир®, Кивекса®, Триумек®) қолданғанда абакавирге АСР күдік туындаған пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

- HLA-B*5701 аллелі болмағанның өзінде, АСР туындауына күдіктенген жағдайда, **Зиаген® препаратымен емдеуді дереу тоқтату керек.** Аса жоғары сезімталдық реакциясы байқалғаннан кейін Зиаген® препаратымен емдеуі тоқтату кешіктірілсе өмірге қауіп төндіретін реакцияға әкелуі мүмкін.

- АСР-ге күдіктену себебінен Зиаген препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін,

Зиаген® препаратымен немесе құрамында абакавир бар кез келген басқа препаратпен (Тризивир®, Кивекса®, Триумек®) емдеуді ешқашан қайта жаңғыртуға болмайды.

- Абакавирге АСР күдіктенгеннен кейін құрамында абакавир бар өнімдерді қайталап қолдану бірнеше сағат ішінде симптомдарының жылдам қайталануына әкелуі мүмкін. Бұл қайталануы алғашқы реакциясына қарағанда әдетте ауырлау болады, және **өмірге қауіп төндіретін гипотензияны және өліммен аяқталуды қамтуы мүмкін.** Абакавирмен емдеуді қайта жаңғыртудан сақтану үшін, күдікті АСР бастан өткерген пациенттерге **Зиаген®** препаратының қалған таблеткаларын утилизациялау туралы нұсқау беру керек, препараттың қалдығы ұлттық заңнаманың талабына сай утилизациялануы тиіс.

Абакавирге АСР клиникалық сипаттамасы

Абакавирге АСР клиникалық зерттеулерде және соңғы тіркеуден кейінгі бақылаулар барысындада жақсы сипатталған. **Бұл реакциялар емнің кез келген кезеңінде пайда болуы мүмкіндігіне қарамастан,** симптомдары әдетте абакавирмен емнің басынан алғашқы алты апта ішінде (басталғанға дейінгі уақыт медианасы – 11 күн) пайда болады.

Абакавирге барлық дерлік АСР қызба және/немесе бөртпені қамтиды. Абакавирге АСР кезінде байқалған басқа симптомдар мен белгілер «Жағымсыз әсерлер» (Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы) бөлімінде толық сипатталған, және тыныс алу ағзалары және асқазан-ішек жолы тарапынан симптомдарды қамтиды. Мұндай симптомдардың **АСР респираторлық аурулар (пневмония, бронхит, фарингит) немесе гастроэнтерит ретінде қате диагностикалануына әкелу мүмкіндігі** маңызды.

АСР-мен байланысты симптомдар емді жалғастыру барысында күшейеді және **өмірге қауіп төндіруі мүмкін.** Бұл симптомдар әдетте абакавирмен емдеуді тоқтатқаннан кейін басылады.

Сирек жағдайларда абакавирмен емделуді АСР симптомдарынан басқа себептер бойынша тоқтатқан пациенттерде де абакавирмен емдеуді қайта жаңғыртқаннан кейін бірнеше сағат ішінде өмірге қауіпті аса жоғары сезімталдық реакциялары дамыды. Осындай пациенттерде абакавирмен емдеуді қайта жаңғырту қатаң медициналық бақылаумен жүргізілуі тиіс.

Жатыршілік әсерден кейін митохондрия функциясының бұзылуы

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондрия функциясына әртүрлі ықпал етуі мүмкін, және мұндай ықпалы ставудинді, диданозинді және зидовудинді қолданғанда едәуір айқын білінеді.

Нуклеозид аналогтарының әсеріне жатыршілік және/немесе постнатальді кезеңде ұшыраған АИТВ-теріс сәбилерде митохондриялық функциясының бұзылу жағдайлары сипатталған; әдетте, мұндай жағдайлар зидовудинді қамтитын ем режимдерімен байланысты болды. Негізгі жағымсыз реакциялар гематологиялық бұзылуларды (анемия, нейтропения) және зат алмасу тарапынан бұзылуларды (гиперлактатемия, гиперлипаземия) қамтиды. Бұл құбылыстар көбінесе уақытша болды. Сирек жағдайларда кешеуілдеген неврологиялық бұзылулардың (гипертонус, құрысулар, мінез-құлық бұзылулары) дамығаны жөнінде хабарланған. Қазіргі таңда аталған неврологиялық бұзылулардың уақытша немесе тұрақты болатыны белгісіз.

Нуклеотидтердің және нуклеотидтік аналогтардың *жатыршілік* әсеріне ұшыраған кез келген сәбиге қатысты, онда этиологиясы анықталмаған ауыр клиникалық белгілер, атап айтқанда неврологиялық бұзылулар бар болса, осы деректерді ескеру керек. Бұл нәтижелер вертикальді АИТВ берілуінің профилактикасы мақсатында жүкті әйелдерге антиретровирустық ем қолдану туралы ағымдағы ұлттық нұсқауларға ықпал етпейді.

Дене салмағы және метаболизмдік көрсеткіштер

Антиретровирустық ем кезінде дене салмағының жоғарылауы және қанда липидтер және глюкоза концентрациясының жоғарылауы мүмкін. Осындай өзгерістер ауруды бақылаудың төмендеуімен немесе өмір салтымен байланысты болуы мүмкін.

Кейбір жағдайларда емдеудің липидтер концентрациясына ықпал етуінің дәлелдері бар, алайда дене салмағының артуының нақты бір емдеу түрімен байланысына айқын дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкоза концентрациясына мониторингті АИТВ-инфекцияны емдеу жөніндегі бекітілген клиникалық ұсынымдарға сәйкес жүргізу қажет. Липидтік алмасудың бұзылуын клиникалық көріністеріне сүйене отырып емдеу қажет.

Панкреатит

Панкреатит жағдайлары сипатталды, бірақ оның абакавирді қолданумен себеп-салдарлық байланысы анықталған жоқ.

Үштік нуклеозидтік ем

Жоғары вирустық жүктемесі бар пациенттерге (100 000 копия/мл астам) абакавир, ламивудин мен зидовудиннің үштік біріктірілімін тағайындау ерекше назар аударуды қажет етеді.

Абакавирді тенофовир дизопроксил fumarатымен және ламивудинмен біріктіріп тәулігіне бір рет режимінде қолданғанда вирусологиялық сәтсіздіктің және ерте кезеңдегі төзімділіктің пайда болу жиілігінің артуы туралы хабарламалар алынды.

Бауыр аурулары

Бауыр тарапынан қатар жүретін елеулі бұзылулары бар пациенттерде Зиаген® препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған. Зиаген® препаратын бауыр функциясының орташа немесе ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

Созылмалы белсенді гепатитті қоса, бауыр функциясының бұрын расталған бұзылуы бар пациенттерде, біріктірілген антиретровирустық ем кезінде бауыр функциясының бұзылу жиілігі жоғарылады, және стандартты тәжірибеге сәйкес мониторингті қажет етеді. Мұндай пациенттерде бауыр аурулары ағымының нашарлау белгілерінде емдеуге үзіліс жасау немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

В немесе С вирусты гепатитінің қатар жүретін созылмалы инфекциясы бар пациенттер

Біріктірілген антиретровирустық ем қабылдайтын, созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттерде, бауыр тарапынан өмірге әлеуетті қауіп төндіретін ауыр жағымсыз реакциялардың дамуының жоғары қаупі бар. В немесе С гепатитін емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттарды бір мезгілде тағайындаған жағдайда, аталған препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысу керек.

Бүйрек аурулары

Зиаген® препаратын бүйрек ауруының терминальді сатысындағы пациенттерге қолдануға болмайды.

Қосымша заттар

Зиаген® ішуге арналған ерітіндісі құрамында 340 мг/мл сорбитол бар. Ұсынымдарына сәйкес қабылдағанда 15 мл әрбір дозасының құрамында шамамен 5 г сорбитол бар. Бұл препаратты фруктозаның жақпаушылығымен байланысты сирек кездесетін тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге қолдануға болмайды. Сорбитол жеңіл іш жүргізетін әсер иеленуі мүмкін. Сорбитолдың калориясы 2,6 ккал/г құрайды.

Сондай-ақ Зиаген® ішуге арналған ерітіндісінің құрамында метилпарагидроксибензоат және пропилпарагидроксибензоат бар, олар аллергиялық реакцияларды (баяу типті болуы мүмкін) туындатуы ықтимал.

Иммунитеттің қалпына келу синдромы

Ауыр иммунтапшылығымен АИТВ-инфекциялысы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емнің (БАРЕ) басталған сәтінде симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциялары пайда болуы мүмкін, олар жайкүйдің едәуір нашарлауына немесе симптоматиканың өршуіне себеп болуы мүмкін. Әдетте, осындай реакциялар БАРЕ басталғаннан кейін алғашқы бірнеше апта немесе айлар ішінде байқалды. Осындай жағдайлардың әдеттегі мысалдары, цитомегаловирусты ретинит, жайылған және/немесе ошақталған микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis carinii* туындаған пневмония болып табылады. Кез келген қабыну симптомдарын дереу бағалау және қажет болғанда емдеуді бастау керек. Аутоиммунды аурулар да (Грейвс ауруы сияқты) иммунитеттің қалпына келуі аясында сипатталды, алайда олардың пайда болу уақыты кеңінен ауытқып отырды, және ауру емді бастағаннан кейін көптеген айдан соң туындауы мүмкін болды.

Остеонекроз

Этиологиясы көп факторлы (кортикостероидтарды пайдалануды, алкогольді тұтынуды, ауыр иммуносупрессияны, дене салмағы индексінің жоғарылығын қоса) деп саналса да, остеонекроз жағдайлары әсіресе АИТВ-инфекцияның кеш сатыларындағы пациенттерде және/немесе БАРЕ ұзақ уақыт қабылдау аясында кездесті. Егер пациенттер буындарының ауыруын және ауырғыштығын, буындардың қозғалысы шектелуін және қозғалудың қиындауын сезінсе, дәрігерге қаралғаны жөн.

Оппортунистік инфекциялар

Зиаген® препаратын немесе басқа да антиретровирустық емді қолданып жүрген пациенттерде оппортунистік инфекциялар және АИТВ инфекцияларының басқа да асқынулары дамуы мүмкін. Сондықтан пациенттер АИТВ-астасқан ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігердің қатаң бақылауында қалуы тиіс.

Инфекцияның жұғуы

Пациенттер Зиаген® препаратын қоса, қазіргі антиретровирустық ем жыныстық қатынас кезінде немесе инфекциясы бар қанды құйған кезде АИТВ-нің басқа адамдарға жұғуына кедергі жасай алмайтындығынан хабардар болуы тиіс. Қауіпсіздіктің тиісті шараларын сақтау қажеттілігін есте ұстаған жөн.

Миокард инфарктісі

Абакавирді қолдану мен миокард инфарктісінің даму қаупі арасындағы өзара байланыс туралы хабарланды. Негізінен бұған дейін антиретровирустық ем қабылдаған пациенттер зерттелді. Зерттеу деректері миокард инфарктісі жағдайларының елеусіз санын көрсетті және қауіптің аздап жоғарылайтынын теріске шығармайды. Жалпы алғанда қадағаланатын және бақыланатын зерттеулерден алынған қолжетімді деректер үйлесімсіздікті көрсетеді, демек, абакавирмен емдеу және миокард инфарктісінің қаупі арасындағы себеп-салдарлық байланыс туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Қауіптің әлеуетті жоғарылауын түсіндіретін бірыңғай биологиялық механизм

казіргі таңға дейін анықталған жоқ. Зиагенді® тағайындаған кезде барлық өзгеретін қауіп факторларын (мысалы, темекі тарту, артериялық гипертензия және гиперлипидемия) барынша азайтуға тырысу үшін шаралар қабылдануы қажет.

Фертильділік

Абакавир ұрпақ өрбіту функциясына ықпалын тигізбейді.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде АИТВ инфекциясын емдеуге арналған ретровирусқа қарсы препараттарды пайдалану шешімін қабылдағанда, АИТВ инфекциясының вертикальді берілу қаупін төмендету үшін абакавирді жүкті әйелдерде қолдануға қатысты клиникалық зерттеулер барысында алынған деректер ескерілу керек. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде егеуқұйрықтарда даму үстіндегі эмбрион мен ұрыққа уытты ықпал ететіні көрсетілген, бірақ үй қояндарында емес. Абакавирдің жануарларға канцерогенді әсер ететіні көрсетілген. Осы деректердің адам үшін клиникалық мәні анықталмаған. Адамда абакавирдің және/немесе оның метаболиттерінің плацента арқылы өтетіні көрсетілген.

Препаратты жүктіліктің бірінші триместрінде қолданған жүкті әйелдердің 800-ден аса жағдайы және препаратты екінші және үшінші триместрлерде қолданған жүктіліктің 1000-нан астам жағдайы абакавирдің шарананын/жаңа туған нәрестенің дамуына ықпалы жоқ екенін көрсетеді. Осы деректердің негізінде адамда даму ақауларының пайда болу қаупінің ықтималдығы аз.

Митохондрия дисфункциясы:

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар әртүрлі дәрежедегі митохондрия дисфункциясын туындатады. Жатыр ішінде және/немесе постнатальді кезеңде нуклеозидті аналогтар әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс нәрестелерде митохондрия дисфункциясының дамуы туралы хабарланған.

Зиаген® препаратын ана үшін күтілетін пайдасы шаранаға төнетін әлеуетті қауіптен басым болған жағдайда ғана қолдануға болады.

Лактация

Абакавир мен оның метаболиттері лактациядағы егеуқұйрықтардың сүтімен бөлінеді. АИТВ де емшек сүтіне өтетін болғандықтан, әйелдер вирустың жұғуына жол бермеу үшін баланы емізбегені жөн. Егер жасанды тамақтандыру мүмкін болмаса, антиретровирустық ем аясында емшек емізу жөніндегі ресми жергілікті нұсқауларға жүгіну қажет. Абакавирді тәулігіне 300 мг дозада қабылдағанда емшек сүтіндегі абакавир концентрациясының плазмаға арақатынасы 0.9 құрады. Нәрестелердің көбісінде плазмадағы абакавир деңгейі анықталған жоқ (сезімталдық шегі – 16 нг/мл). Карбовир трифосфатының (абакавирдің белсенді метаболитінің) жасушаішілік концентрациясы анықталмағандықтан, сарысудағы абакавир концентрациясының клиникалық маңызы анықталған жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Жағымсыз әсерлердің даму мүмкіндігін ескеріп, автомобиль басқарғанда немесе қозғалыстағы механизмдермен жұмыс істегенде сақтық танытқан жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: 1200 мг дейінгі дозаны және тәуліктік 1800 мг дейінгі дозаны бір реттік қабылдау кезінде күтілмеген жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдемелер болған жоқ. Зиаген препаратының жоғарырақ дозаларының әсері белгісіз.

Емі: препараттың уытты әсерінің белгілерін анықтау мақсатында пациенттің жағдайын бақылау және қажет болғанда стандартты демеуші ем жүргізу. Абакавирдің гемодиализ немесе перитонеальді диализ арқылы шығарылатын-шығарылмайтыны белгісіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Ішуге арналған ерітінді, 20 мг/мл.

Балалардың ашып тастауына жол бермейтін қорғанышы, бұрап жабылатын қалпақшасы бар, тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыға препарат 240 мл-ден құйылған.

1 құтыдан адаптерімен, көлемі 10 мл дозалайтын шприцімен және медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Ашылған құтыны 2 айдан артық сақтамау керек

Жарамдылық мерзімі өткен препаратты қолдануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

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

Қаптаушы

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

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

Тіркеу куәлігінің иесі

ViiV Healthcare ULC, Канада

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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электрондық поштасы: kaz.med@gsk.com

Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты www.ndda.kz сайтынан да қараңыз.