

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» января 2019 г.
№ N019562

**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.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Противовирусные
препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого
действия. Нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы. Абакавир.

Код АТХ J05AF06

Фармакологические свойства

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*

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 сывороточной 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 часового интервала между приемами препарата составило 6,02 мкг×ч/мл (29 %), что эквивалентно ежедневной AUC приблизительно 12,0 мкг×ч/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×ч/мл (21 %).

Прием пищи 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 организма. Абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость: соотношение AUC в спинномозговой жидкости и плазме крови составляет от 30 до 44 %. Средняя концентрация абакавира в спинномозговой жидкости достигается через 1,5 часа и составляет 0,14 мкг/мл.

Максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 часа, но наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль (микромоль). Связывание с белками плазмы незначительное (приблизительно 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 5'-карбоновой кислоты и путем глюкуронирования с образованием 5'-глюкуронида, составляющего около 66 % от введенной дозы препарата. Метаболиты выводятся с мочой.

Выведение

Период полувыведения Зиагена® составляет приблизительно 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 неизменного препарата, остальная часть выводится с калом.

Нарушения функции печени

Зиаген® метаболизируется преимущественно в печени. 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 с 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

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучена.

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 селективным ингибитором ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая изоляты ВИЧ-1, со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, зальцитабину, диданозину или невирапину. Зиаген® подвергается внутриклеточному метаболизму до активного компонента карбовир-5-трифосфат (ТР). Механизм действия Зиагена® заключается в ингибировании фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи РНК и прекращению репликации вируса.

Антивирусная активность Зиагена в культуре клеток не подавляется при комбинации последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин или 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 вируса 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 нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Неэффективность начальной терапии Зиагеном, ламивудином и зидовудином обусловлена, главным образом, мутацией исключительно M184V.

Маловероятно развитие перекрестной резистентности между Зиагеном[®] и ингибиторами протеазы или нуклеозидными 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 сутки.

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

Абаковир метаболизируется в первую очередь в печени.

Рекомендации для пациентов с незначительными нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Child-Pugh) отсутствуют. Нет клинических данных в отношении пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, поэтому использование абакавира не рекомендуется, за исключением случаев, когда оно считается необходимым. Если абаковир используется у пациентов с незначительным нарушением функции печени, необходимо тщательное наблюдение, в том числе рекомендуется контроль концентрации 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 патогенезом 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 абаковир.

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* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, 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

- перераспределение/увеличение подкожной жировой клетчатки (имеет мультифакторную этиологию, включая совместный прием других антиретровирусных препаратов)
- панкреатит (связь с приемом препарата Зиаген® не установлена)

Очень редко

- лактатаацидоз
- полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

Описание отдельных побочных реакций

Реакции гиперчувствительности на абакавир

Признаки и симптомы данной реакции гиперчувствительности перечислены ниже.

Почти у всех пациентов с реакцией гиперчувствительности возникает лихорадка и/или сыпь (обычно пятнисто-папулезная или уртикарная) как проявления синдрома, однако встречались реакции без развития сыпи или лихорадки. Другие ключевые симптомы включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны органов дыхания или признаки общего действия на весь организм, такие как слабость/усталость и недомогание.

- сыпь (обычно пятнисто-папулезная или уртикарная)
- тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки полости рта
- одышка, кашель, першение и боли в горле, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром
- лихорадка, слабость/усталость, недомогание, отеки, лимфоаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия
- головная боль, парестезия
- 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

Комбинированная антиретровирусная терапия (далее КАРТ) может сопровождаться такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, устойчивость к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

Синдром восстановленного иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале КАРТ возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

Имеются сообщения о случаях остеонекроза у пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или при длительной КАРТ. 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

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

Не было выявлено дополнительных данных по безопасности у педиатрической группы пациентов, получавших препарат один или два раза в сутки, 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

С учетом известных основных путей метаболизма абакавира, возможность лекарственных взаимодействий с участием абакавира является низкой.

Препарат Зиаген® демонстрирует отсутствие способности к ингибированию метаболизма, опосредованного изофермента 3A4 системы цитохрома P₄₅₀. Он также продемонстрировал отсутствие взаимодействия с перапаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP 3A4, CYP2C9 или CYP2D6 . Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Поэтому вероятность взаимодействия препарата с антиретровирусными ингибиторами протеаз (ИП) и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P₄₅₀, мала. В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином. Такие сильные индукторы ферментов, как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, благодаря своему действию на УДФ-глюкуронилтрансферазы могут незначительно снижать концентрацию абакавира в плазме крови.

Этиловый спирт оказывает влияние на метаболизм Зиагена®, приводя к увеличению AUC Зиагена® увеличивается приблизительно на 41 %. Учитывая профиль безопасности препарата Зиаген®, эти данные не считаются клинически значимыми. 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 на 22 %. Эти изменения не являются клинически значимыми, однако в некоторых случаях может возникать необходимость в коррекции дозы метадона. Вследствие этого пациенты, получающие лечение метадоном и абакавиром, должны находиться под наблюдением в связи с возможностью развития синдрома отмены, проявляющегося при снижении дозировки. *Ретиноиды*: ретиноидные соединения выводятся посредством алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, но не изучено.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся лихорадкой и/или сыпью и другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. При применении абакавира наблюдались реакции гиперчувствительности, некоторые из них были угрожающими для жизни и, в редких случаях, приводили к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения.

Риск возникновения РГЧ к абакавиру значимо повышен у пациентов с положительным результатом анализа на наличие аллеля HLA-B*5701. Тем не менее, РГЧ к абакавиру были отмечены с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Необходимо строго соблюдать следующие правила:

- скрининг на наличие аллели HLA B*5701 у пациентов должен быть проведен и задокументирован до начала лечения
- применение препарата Зиаген® не рекомендуется применять у пациентов с положительным HLA B*5701 статусом, а также пациентов, у которых подозревалась РГЧ к абакавиру при применении другого лекарственного препарат, содержащего абакавир (Тризивир®, Кивекса®, Триумек®)

- В случае подозрения на возникновение РГЧ **необходимо незамедлительно прекратить лечение препаратом Зиаген[®]**, даже при отсутствии аллеля HLA-B*5701. Отсрочка прекращения лечения препаратом Зиаген[®] после возникновения реакции гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Зиаген по причине подозреваемой РГЧ **никогда не следует возобновлять лечение препаратом Зиаген[®] или любым другим лекарственным препаратом, содержащим абакавир (Тризивир[®], Кивекса[®], Триумек[®])**
- Возобновление применения содержащих абакавир препаратов после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возобновлению симптомов в течение нескольких часов. Такой рецидив обычно протекает более тяжело, чем первая реакция, и может включать **угрожающую жизни гипотензию и летальный исход**
- Пациентов, перенесших подозреваемую РГЧ, следует проинструктировать о необходимости утилизировать оставшиеся таблетки препарата Зиаген[®] во избежание возобновления лечения абакавиром, остаток препарата должен быть утилизирован в соответствии с требованиями национального законодательства.

Клиническое описание РГЧ на абакавиру

РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в клинических исследованиях и в течении последующих пострегистрационных наблюдениях. Симптомы обычно проявляются в течение первых шести недель (медиана времени до возникновения равна 11 дням) после начала лечения абакавиром, **хотя эти реакции могут возникать в любой момент терапии.**

Почти все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь. Другие симптомы и признаки, наблюдавшиеся при РГЧ к абакавиру, подробно описаны в разделе «Побочные действия» (Описание отдельных неблагоприятных реакций), и включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Важно, что такие симптомы **могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроэнтерита.**

Симптомы, связанные с РГЧ, усиливаются при продолжении терапии и **могут стать угрожающими для жизни.** Обычно эти симптомы проходят после прекращения лечения абакавиром.

В редких случаях у пациентов, прекративших лечение абакавиром по другим причинам, помимо симптомов РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции гиперчувствительности в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов должно проводиться под строгим медицинским контролем.

Нарушение функции митохондрий после внутриутробного воздействия.

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут влиять на функцию митохондрий в различной степени, и такое влияние наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина.

У ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергшихся воздействию нуклеозидных аналогов *внутриутробно* и/или в постнатальном периоде, описаны случаи нарушения функции митохондрий; как правило, такие случаи были связаны с режимами терапии, включающими зидовудин. Основныенезелательные реакции включают

гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Часто данные явления были временными. В редких случаях сообщалось о развитии поздних неврологических нарушений (гипертонуса, судорог, нарушения поведения). В настоящее время неизвестно, носят ли данные неврологические нарушения временный или постоянный характер. Эти данные следует учитывать в отношении любого ребенка, который *внутриутробно* подвергся воздействию нуклеотидов и нуклеотидных аналогов, при наличии у него тяжелых клинических признаков неустановленной этиологии, в частности неврологических нарушений. Данные результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Масса тела и метаболические показатели

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

В некоторых случаях имеются доказательства влияния лечения на концентрации липидов, однако четкие доказательства связи увеличения массы тела с конкретным видом лечения отсутствуют. Мониторинг концентраций липидов и глюкозы в крови необходимо проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Панкреатит

Были описаны случаи панкреатита, но причинно-следственная связь с применением абакавира не установлена.

Тройная нуклеозидная терапия

Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (более 100 000 копий/мл) назначение тройной комбинации с абакавиром, ламивудином и зидовудином требует особого внимания.

Были получены сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и возникновении резистентности на ранней стадии при применении абакавира в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и ламивудином в режиме один раз в сутки.

Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Зиаген® не была установлена у пациентов со значимыми сопутствующими нарушениями со стороны печени. Применение препарата Зиаген® не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени.

У пациентов с ранее подтвержденным нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии была повышена, и требуется мониторинг согласно стандартной практике. При признаках ухудшения течения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность приостановки или прекращения лечения.

Пациенты с сопутствующей хронической инфекцией вирусным гепатитом В или С

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, существует повышенный риск развития тяжелых

нежелательных реакций со стороны печени, потенциально представляющих угрозу для жизни. В случае одновременного применения противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С, необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению данных препаратов.

Заболевания почек

Зиаген® не рекомендуется к применению у пациентов с терминальной стадией болезни почек.

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 метилпарагидроксibenзоат и пропилпарагидроксibenзоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

Синдром восстановленного иммунитета

На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРВТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также были описаны на фоне восстановления иммунитета, однако время их появления варьировало в более широких пределах, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза, особенно часто встречались у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и/или на фоне длительного применения КАРВТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и болезненность в суставах, скованность суставов или затруднения движений.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, применяющих препарат Зиаген® или другую антиретровирусную терапию, могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

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 предосторожности.

Инфаркт миокарда

Сообщалось о взаимосвязи между применением абакавира и риском развития инфаркта миокарда. В основном исследовались пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные исследований показали незначительное число случаев инфаркта миокарда и не исключают небольшое повышение риска. В целом доступные данные, полученные в наблюдательных и контролируемых исследованиях, показывают несогласованность и, следовательно, не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском инфаркта миокарда. До настоящего времени не установлен биологический механизм, объясняющий потенциальное повышение риска. При назначении Зиагена® необходимо принять меры, чтобы попытаться свести к минимуму все изменяемые факторы риска (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия).

Фертильность

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 показано, что абакавир оказывает канцерогенное влияние на животных. Клиническая значимость этих данных для человека не установлена. Было показано, что у человека, абакавир и/или его метаболиты проникают через плаценту у человека.

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, риск возникновения пороков развития у человека маловероятен.

Дисфункция митохондрий:

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги вызывают дисфункцию митохондрий различной степени. Сообщалось о развитии дисфункции митохондрий у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергшихся 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 с молоком лактирующих 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

концентрация 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 приеме дозы до 1200 мг и суточной дозы до 1800 мг не было сообщений о непредвиденных нежелательных реакций. Действие более высоких доз препарата Зиэгена неизвестно.

Лечение: наблюдение за состоянием пациента с целью выявления признаков токсического действия препарата 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)

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Нурсултана Назарбаева, 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.ndda.kz*