Алагет



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, овальные; на поперечном разрезе таблетки белого или почти белого цвета.

	1 таб.
абакавира сульфат	702 мг,
что соответствует содержанию абакавира	600 мг
ламивудин	300 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная - 150 мг, гипромеллоза Е15 - 3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 56 мг, натрия стеарилфумарат - 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 150 мг.

Состав пленочной водорастворимой оболочки: гипромеллоза Е5 - 28 мг, макрогол 6000 - 3.6 мг, полисорбат 80 - 0.4 мг, титана диоксид - 8 мг

10 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (6) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (9) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
90 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.
120 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные (1) - упаковки групповые.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат. Абакавир и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Абакавир и ламивудин последовательно метаболизируются под действием внутриклеточных киназ до соответствующих трифосфатов, которые выступают в качестве активных метаболитов. Ламивудин-трифосфат и карбовир-трифосфат (активный трифосфат абакавира) выступают в качестве субстрата и являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Однако основное противовирусное действие препаратов обусловлено встраиванием монофосфата в цепочку ДНК, что приводит к обрыву репликации. Трифосфаты абакавира и ламивудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клеток хозяина.

Исследование, в ходе которого 20 ВИЧ-инфицированных пациентов принимали абакавир (300 мг 2 раза/сут ежедневно и 1 раз за 24 ч до взятия материла для проведения анализа), показало, что среднее геометрическое терминального внутриклеточного Т

$T_{1/2}$ карбовира-трифосфата при достижении равновесного состояния составляет 20.6 ч. При этом среднее геометрическое $T_{1/2}$ абакавира из плазмы в данном исследовании составило 2.6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели при приеме абакавира в дозе 600 мг 1 раз/сут были одинаковы с таковыми при приеме абакавира в дозе 300 мг 2 раза/сут в перекрестном клиническом исследовании с участием 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовир-трифосфата в мононуклеарах периферической крови было выше при приеме абакавира в дозе 600 мг 1 раз/сут по сравнению с приемом абакавира в дозе 300 мг 2 раза/сут (увеличение AUC в равновесном состоянии за 24 ч ($AUC_{24,ss}$) на 32%, максимальной суточной концентрации в равновесном состоянии ($C_{max\ 24,ss}$) - на 99%). У пациентов, принимавших ламивудин в дозе 300 мг 1 раз/сут ежедневно, терминальный внутриклеточный $T_{1/2}$ ламивудин-трифосфата увеличился с 16 до 19 ч, а $T_{1/2}$ ламивудина из плазмы увеличился с 5 до 7 ч. Исследование показателей фармакокинетики ламивудина, принимаемого в дозе 300 мг 1 раз/сут в течение 7 дней по сравнению с приемом ламивудина в дозе 150 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, проведенное с участием 60 здоровых добровольцев, показало, что значения $AUC_{24,ss}$ и $C_{max\ 24,ss}$ для внутриклеточной концентрации ламивудин-трифосфата в мононуклеарах периферической крови были одинаковы, однако минимальные значения при приеме ламивудина в дозе 300 мг 1 раз/сут были ниже, чем при приеме ламивудина в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Вариабельность концентрации метаболитов ламивудина внутри клетки выше, чем в плазме. Эти результаты подтверждаются данными, полученными при приеме ламивудина в дозе 300 мг и абакавира в дозе 600 мг 1 раз/сут ежедневно (эффективность и безопасность данной комбинации при приеме препаратов 1 раз/сут ежедневно была также подтверждена и в ходе опорного клинического исследования CNA30021).

Ламивудин действует синергично с зидовудином, эффективно подавляя репликацию ВИЧ в культуре клеток. В условиях in vitro абакавир действует синергично в комбинации с ампренавиром, невирапином и зидовудином и аддитивно с диданозином, зальцитабином, ставудином и ламивудином.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной обратной транскриптазы. Эта мутация наблюдается как в условиях in vitro, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований in vitro. Также в исследованиях in vitro установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к действию препарата, если резистентность к ламивудину у этих изолятов разовьется впоследствии. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено.

Абакавир-резистентные изоляты ВИЧ-1 были получены в условиях in vitro. Эти изоляты характеризуются определенными генотипическими изменениями в кодонах обратной транскриптазы (кодоны M184V , K65R , L74V и Y115F).

Устойчивость ВИЧ к абакавиру in vitro и in vivo формируется медленно. Для клинически значимого увеличения ингибирующей концентрации в отношении 50% штаммов IC_{50} (повышение IC_{50} (ингибирующая концентрация в 50% случаев) в 8 раз относительно "дикого" штамма вируса) требуются множественные мутации вирусного генома. Резистентные к абакавиру изоляты так же могут обладать пониженной чувствительностью к ламивудину, зальцитабину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или диданозину, однако сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину.

Развитие перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином и антиретровирусными препаратами других классов (например, ингибиторами протеазы и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы) маловероятно. Изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующее лечение другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы было неэффективно.

Клинические изоляты вируса, имеющие три или более мутации, связанные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, скорее всего также устойчивы к абакавиру. Перекрестная резистентность, обусловленная M184V мутацией обратной транскриптазы, ограничена классом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных изолятов ВИЧ-1, несущих только M184V мутацию.

Фармакокинетика

Препарат биоэквивалентен абакавиру и ламивудину, применяемыми в качестве монопрепаратов.

При приеме натощак не было выявлено значимых различий в степени всасывания (в величинах AUC и C_{max}) каждого из компонентов. Также не было выявлено клинически значимых изменений фармакокинетических параметров в связи с приемом комбинации абакавир+ламивудин натощак или вместе с пищей. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Абакавир и ламивудин быстро и хорошо всасываются после приема внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира и ламивудина у взрослых при приеме внутрь составляет 83% и 80–85% соответственно. Среднее время достижения C_{max} в сыворотке составляет около 1.5 ч и 1.0 ч для абакавира и ламивудина соответственно. После однократного приема внутрь абакавира в дозе 600 мг средняя C_{max} составляет 4.26 мкг/мл, а средняя AUC – 11.95 мкг×ч/мл. После многократного применения внутрь ламивудина в дозе 300 мг 1 раз/сут в течение 7 дней средняя C_{ss}^{max} составляет 2.04 мкг/мл, а средняя AUC_{24} – 8.87 мкг×ч/мл.

При в/в введении средний кажущийся V_d абакавира и ламивудина составляет 0.8 и 1.3 л/кг соответственно. При

введении в терапевтических дозах абакавир плохо или умеренно (приблизительно 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин демонстрирует линейное изменение фармакокинетических показателей при применении в терапевтических дозах и плохо связывается с белками плазмы крови (менее 36%). Это указывает на низкую вероятность варианта взаимодействия с другими лекарственными препаратами, при котором происходит вытеснение препаратов из связи с белками плазмы.

Абакавир и ламивудин проникают в ЦНС и попадают в спинномозговую жидкость. AUC для спинномозговой жидкости составляет от 30% до 44% от значения AUC для плазмы. C_{max} абакавира в спинномозговой жидкости при приеме препарата в дозе 600 мг 2 раза/сут в 9 раз превышает IC_{50} абакавира, которая составляет 0.08 мкг/мл или 0.26 мкмоль/л. Среднее отношение концентрации ламивудина в спинномозговой жидкости к его концентрации в сыворотке спустя 2 и 4 ч после приема внутрь препарата составляет примерно 0.12.

После многократного приема внутрь в дозе 300 мг 2 раза/сут не наблюдается значительного накопления абакавира.

Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, составляющего около 66% общей введенной дозы препарата. Указанные метаболиты выводятся с мочой.

Ламивудин практически не подвергается метаболизму и преимущественно выводится в неизмененном виде почками. Вероятность метаболического взаимодействия с ламивудином низкая, т.к. в печени метаболизируется небольшая часть (менее 10%) принятой дозы препарата.

Средний $T_{1/2}$ абакавира составляет приблизительно 1.5 ч. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующим выведением метаболитов преимущественно с мочой. В моче обнаруживается приблизительно 83% принятой дозы абакавира в виде метаболитов и в неизмененном виде. Остальная часть выводится с калом.

$T_{1/2}$ ламивудина составляет от 5 до 7 ч. Средний общий клиренс ламивудина равен приблизительно 0.32 л/ч/кг, большую часть которого составляет почечный клиренс (более 70%), осуществляемый органической катионной транспортной системой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени необходимо уменьшить суточную дозу абакавира. Для лечения таких пациентов следует применять препарат, содержащий только абакавир. Предполагается, что у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени концентрация абакавира в плазме будет характеризоваться значительной вариабельностью и будет существенно повышенной. В связи с этим применение препарата противопоказано у данной группы пациентов. Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени, свидетельствуют о том, что значительных изменений фармакокинетических показателей препарата при нарушении функции печени не происходит.

Имеются данные о фармакокинетике абакавира и ламивудина у пациентов с нарушениями функции почек, полученные при раздельном применении препаратов. Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени. Примерно 2% абакавира выводится в неизмененном виде почками. Фармакокинетические показатели абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нормальной функцией почек практически не различаются. Исследования показали, что у пациентов с нарушенной функцией почек концентрация ламивудина в плазме возрастает за счет снижения клиренса. В связи с необходимостью снижения дозы ламивудина у пациентов с КК менее 50 мл/мин следует назначать монопрепарат ламивудина.

Показания к применению:

Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), у взрослых и подростков старше 12 лет (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

Нарушение функции печени умеренной и тяжелой степени; возраст до 12 лет (отсутствие возможности коррекции дозы); повышенная чувствительность к абакавиру или ламивудину, или другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

В связи с невозможностью коррекции дозы при применении комбинированных препаратов с фиксированными дозами активных веществ препарат не следует назначать взрослым и подросткам, чья масса тела составляет менее 40 кг.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослым и детям в возрасте 12 лет и старше препарат назначают по 1 таб. 1 раз/сут ежедневно.

Не рекомендуется применять препарат для лечения **детей в возрасте до 12 лет** в связи с отсутствием возможности коррекции дозы.

При лечении **пациентов пожилого возраста** следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также применение других лекарственных препаратов.

У **пациентов с нарушением функции почек** доза ламивудина должна быть снижена пропорционально снижению КК. В связи с этим не рекомендуется применять препарат при **КК менее 50 мл/мин**.

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени может потребоваться уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при применении комбинированного препарата следует применять препарат, содержащий только абакавир. Препарат противопоказан **пациентам с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени**.

Побочное действие:

При применении комбинированного препарата возможно проявление побочных эффектов, характерных для абакавира и ламивудина. Для многих перечисленных ниже побочных эффектов остается неясным, связано ли их появление с действием активных веществ данного препарата, одновременным применением других лекарственных средств (применяющихся для лечения ВИЧ), или они являются проявлением основного заболевания.

В клинических исследованиях приблизительно у 5% пациентов, принимавших абакавир, развивалась реакция гиперчувствительности, которая в редких случаях приводила к летальному исходу. Эта реакция характеризуется возникновением симптомов, свидетельствующих о полиорганном поражении. Симптомы реакции гиперчувствительности могут возникать в любое время лечения абакавиром, однако обычно они появляются в течение первых 6 недель с момента начала приема препарата (средний показатель составляет 11 дней).

Признаки и симптомы реакции гиперчувствительности перечислены ниже.

Со стороны системы кроветворения: лимфопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвления в полости рта, повышение показателей функциональных проб печени, печеночная недостаточность.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь (макуло-папулезная или уртикарная).

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, редко - миолиз, артралгия, повышение активности КФК.

Прочие: повышение температуры тела, чувство усталости, недомогание, отек, лимфаденопатия, понижение АД, конъюнктивит, анафилаксия.

При появлении любых из перечисленных симптомов необходимо тщательное обследование пациента для исключения реакции гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, повторное назначение комбинации абакавир+ламивудин или других препаратов, содержащих абакавир, строго противопоказано.

Побочные эффекты, возникающие при применении абакавира или ламивудина, представлены ниже. Частота возникновения побочных эффектов определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Абакавир

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, тошнота, рвота, диарея; редко - панкреатит.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко - лактацидоз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь (без системных симптомов); очень редко - экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: часто - повышение температуры тела, апатия, чувство усталости.

Ламивудин

Со стороны системы кроветворения: нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко - истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлактатемия; редко - лактацидоз.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; очень редко - парестезии, периферическая невропатия.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея; нечасто - временное повышение АСТ, АЛТ; редко - повышение активности сывороточной амилазы, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: часто **-** артралгия, поражения мышц; редко - рабдомиолиз.

Прочие: часто - чувство усталости, недомогание, повышение температуры.

У некоторых пациентов, которые получали комбинированную антиретровирусную терапию, наблюдалось перераспределение/накопление жировой ткани в организме. Частота этого явления зависит от многих факторов, в т.ч. от комбинации антиретровирусных препаратов.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения препарата у беременных женщин не установлена. Были получены данные в репродуктивных исследованиях ламивудина и абакавира на животных. В связи с этим, вопрос о назначении препарата во время беременности должен рассматриваться только в том случае, если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Препарат следует применять в соответствии с текущими рекомендациями по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Поскольку ВИЧ проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи вируса ребенку через грудное молоко.

Ламивудин выделяется с молоком в концентрации, близкой к концентрации в сыворотке крови. Ожидается, что абакавир также будет выделяться с молоком, хотя это не подтверждено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Спектр лекарственного взаимодействия препарата обусловлен характером взаимодействий абакавира и ламивудина, среди которых, на сегодняшний день, не выявлено клинически значимых. Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются ферментами системы цитохрома Р450 (например, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не оказывают ингибирующего или индуцирующего действия на эту ферментную систему. Поэтому вероятность взаимодействия препарата с антиретровирусными ненуклеозидными ингибиторами протеаз и другими лекарственными средствами, метаболизм которых происходит при участии основных ферментов системы цитохрома Р450, мала.

Вероятность метаболического взаимодействия с ламивудином низка, т.к. он мало метаболизируется, плохо связывается с белками плазмы и выводится почти исключительно почками. Ламивудин выводится, главным образом, посредством активной органической катионной секреции. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно в тех случаях, когда почки являются основным путем выведения препарата.

Лекарственное взаимодействие, обусловленное наличием абакавира

Метаболизм абакавира нарушается при одновременном приеме с *этанолом*, что приводит к увеличению AUC абакавира приблизительно на 41%. Учитывая профиль безопасности абакавира, эти данные не расцениваются как клинически значимые. Абакавир не оказывает влияния на метаболизм этанола.

В исследовании фармакокинетики препаратов при одновременном приеме абакавира (в дозе 600 мг 2 раза/сут) и *метадона* отмечалось уменьшение C_{max} абакавира на 35% и уменьшение времени достижения C_{max} на 1 ч, однако AUC осталась неизменной. Изменения фармакокинетики абакавира не были признаны клинически значимыми. В данном

исследовании абакавир повышал средний общий клиренс метадона на 22%. Это изменение не было признано клинически значимым у большинства пациентов, однако иногда может возникать необходимость в коррекции дозы метадона.

Лекарственное взаимодействие, обусловленное наличием ламивудина

Прием триметоприма/сульфаметаксозола 160 мг/800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40%, что обусловлено наличием *триметоприма*. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику триметоприма и сульфаметаксозола. Совместное применение ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, используемого для лечения пневмонии (вызванной Pneumocystis carinii) и токсоплазмоза, не изучено.

Ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование *зальцитабина* при одновременном приеме этих препаратов. В связи с этим не рекомендуется принимать препарат в сочетании с зальцитабином.

Особые указания и меры предосторожности:

Носительство аллеля HLA-B*5701 значительно увеличивает риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. В клиническом исследовании CNA106030 (PREDICT-1) было показано, что реакции гиперчувствительности к абакавиру развиваются у пациентов-носителей аллеля HLA-B*5701 с частотой 48-61% по сравнению с пациентами, у которых этот аллель отсутствует (частота возникновения реакций гиперчувствительности 0-4%).

Клиницистам рекомендуется проводить скрининг на носительство аллеля HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым ранее не назначались препараты, содержащие абакавир. Скрининг на носительство аллеля HLA-B*5701 рекомендуется проводить перед повторным назначением абакавир-содержащего препарата у пациентов с неизвестным HLA-B*5701-статусом, ранее хорошо переносившим терапию абакавир-содержащим препаратом. Применение препаратов абакавира не рекомендуется у таких пациентов и должно рассматриваться только в исключительных случаях при тщательном медицинском наблюдении, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Клинический диагноз подозреваемой реакции гиперчувствительности должен оставаться основой для принятия решения о применении препаратов, содержащих абакавир, у всех пациентов. Даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701 абакавир необходимо отменять и не возобновлять его прием во всех случаях, когда реакцию гиперчувствительности нельзя исключить, руководствуясь клиническими данными, по причине потенциального риска развития серьезных нежелательных эффектов или даже летального исхода.

Некоторые пациенты с гиперчувствительностью первоначально полагали, что страдают от респираторных (пневмония, бронхит, фарингит) или гриппоподобных заболеваний, гастроэнтерита или реакции на другие лекарственные препараты. В связи с этим реакция гиперчувствительности диагностировалась не сразу, и пациенты продолжали (или возобновляли) прием препарата. Это влекло за собой развитие более тяжелой реакции гиперчувствительности (вплоть до летального исхода). Принимая это во внимание, необходимо учитывать возможность развития такой реакции и исключить ее у пациентов, имеющих симптомы этих заболеваний.

Симптомы, обусловленные реакцией гиперчувствительности, усиливались при продолжении лечения и обычно исчезали после прекращения приема абакавира.

Возобновление приема абакавира после реакции гиперчувствительности в течение нескольких часов приводит к быстрому возвращению симптомов. Рецидив реакции гиперчувствительности может носить более тяжелый, по сравнению с первой реакцией, характер и сопровождаться угрожающим жизни снижением АД (вплоть до летального исхода).

Имеются единичные сообщения о развитии реакции гиперчувствительности после возобновления приема абакавира, отмененного при появлении отдельных ключевых симптомов гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, слабость/недомогание, желудочно-кишечные расстройства или симптомы поражения органов дыхания). В очень редких случаях сообщалось о развитии реакции гиперчувствительности после возобновления приема препарата пациентами, у которых ранее симптомов гиперчувствительности отмечено не было.

Пациентам, вне зависимости от HLA-B*5701-статуса**,** у которых появились признаки и симптомы гиперчувствительности, необходимо немедленно обратиться к своему лечащему врачу за консультацией. При постановке диагноза гиперчувствительности следует немедленно прекратить прием препарата. Никогда не следует возобновлять лечение комбинацией абакавир+ламивудин и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, после возникновения реакции гиперчувствительности. Это связано с угрозой появления в течение нескольких часов после возобновления приема препарата выраженных симптомов, которые могут привести к летальному исходу.

Для профилактики отсроченного выявления и снижения риска развития гиперчувствительности, угрожающей жизни, следует полностью прекратить прием препарата при невозможности исключения гиперчувствительности, даже при потенциальном наличии других заболеваний (заболевания органов дыхания, гриппоподобные заболевания, гастроэнтерит, реакции на прием других лекарственных препаратов). Не следует возобновлять лечение комбинацией абакавир+ламивудин и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, даже в случае появления симптомов гиперчувствительности при повторном приеме других лекарственных препаратов.

В случае прекращения лечения препаратом, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B*5701, перед возобновлением приема препарата следует тщательно изучить причину отказа от применения препарата и убедиться в отсутствии у пациента симптомов реакции гиперчувствительности. Не следует возобновлять прием комбинации абакавир+ламивудин и других лекарственных препаратов, содержащих абакавир, при невозможности исключения реакции гиперчувствительности.

Описаны немногочисленные случаи развития реакции гиперчувствительности при возобновлении лечения абакавиром после его отмены в связи с появлением какого-либо одного из типичных симптомов гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, недомогание, утомляемость, желудочно-кишечные нарушения и нарушения со стороны дыхательной системы). Поскольку во всех таких случаях исключить реакцию гиперчувствительности нельзя и, принимая во внимание данные о более тяжелом ее течении при повторном применении абакавира, возобновление терапии комбинацией абакавир+ламивудин или другим абакавирсодержащим препаратом у этих пациентов не рекомендуется.

Реакция гиперчувствительности отмечалась, хотя и крайне редко, даже при возобновлении лечения данным препаратом пациентами, у которых симптомы этой реакции ранее не наблюдались, и перерыв в приеме содержащего абакавир препарата был связан с другими причинами. В таком случае возобновление приема препарата возможно, однако требует наличия у пациента или окружающих его людей быстрого доступа к медицинской помощи.

Скрининг на носительство аллеля HLA-B*5701 рекомендовано проводить перед повторным назначением абакавирсодержащего препарата у пациентов с неизвестным HLA-B*5701-статусом, ранее хорошо переносивших терапию препаратом, содержащим абакавир.

Повторное назначение препарата, содержащего абакавир, пациентам-носителям аллеля HLA-B*5701 не рекомендуется и может рассматриваться только в исключительных случаях под тщательным медицинским контролем, когда предполагаемая польза от лечения препаратом превышает потенциальный риск.

При применении антиретровирусных нуклеозидных аналогов (в т.ч. абакавира и ламивудина), принимаемых как по отдельности, так и в комбинации, было отмечено развитие лактацидоза, гепатомегалии и тяжелой жировой дистрофии печени, включая случаи, закончившиеся летальным исходом. Подобные явления отмечались, главным образом, у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются общая слабость, анорексия, внезапное беспричинное снижение массы тела, симптомы поражения органов дыхания (одышка, учащенное дыхание) и ЖКТ.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата всем пациентам, в особенности тем, у которых имеются факторы риска поражения печени. Прием препарата следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактацидоза или гепатотоксичности (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активности аминотрансфераз).

У некоторых пациентов, которым проводилась комбинированная антиретровирусная терапия, отмечалось перераспределение/накопление жировой ткани в организме, увеличение количества жировой ткани на задней поверхности шеи и спины ("горб буйвола"), уменьшение количества периферических жировых отложений, уменьшение подкожно-жирового слоя на лице, увеличение молочных желез, повышение концентрации глюкозы и липидов в сыворотке.

Липодистрофия может развиваться при приеме любых препаратов из класса ингибиторов протеаз или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск развития этих побочных эффектов при приеме разных препаратов указанных классов неодинаков. Кроме того, развитию липодистрофии способствует множество факторов. Важную и, возможно, взаимопотенцирующую роль играют наличие ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и длительность проведения антиретровирусной терапии.

Во время клинического обследования следует обращать внимание на признаки перераспределения жира в организме. Необходимо внимательно следить за содержанием липидов в сыворотке и концентрацией глюкозы крови. При необходимости проводят соответствующее лечение нарушений жирового обмена.

Клинические исследования и постмаркетинговые данные об использовании ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом B (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина. Прекращение приема ламивудина может иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным поражением печени. Вследствие этого у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом B при отмене комбинации абакавир+ламивудин следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень репликации вируса гепатита B.

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных или малосимптомных оппортунистических инфекций на момент начала антиретровирусной терапии, проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Применение комбинации абакавир+ламивудин или других антиретровирусных препаратов не исключает

возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих заболеваний.

Современная антиретровирусная терапия не препятствует передаче ВИЧ при половых контактах или контакте с инфицированной кровью. Следует помнить о необходимости соблюдения соответствующих мер безопасности.

В результате проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования с целью изучения частоты возникновения инфаркта миокарда у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, обнаружилась связь предшествующего, в течение 6 месяцев, приема абакавира с повышенным риском развития инфаркта миокарда. По данным обобщенного анализа клинических исследований не наблюдалось повышение риска инфаркта миокарда, сопряженного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, неизвестны. Доступные данные, полученные из наблюдения когорт и контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь терапии абакавиром и риском инфаркта миокарда. Тем не менее, с осторожностью следует назначать антиретровирусную терапию, включая препараты, содержащие абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ИБС. Необходимо принимать меры для минимизации факторов риска (таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и курение).

Влияние на способность к управлению транспортными средствми и механизмами

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

Источник: http://drugs.thead.ru/Alaget