Кивекса



Код АТХ:

- J05AR02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Абакавир
- Ламивудин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, удлиненной формы, двояковыпуклые; на одной стороне - гравировка "GS FC2", другая сторона имеет гладкую поверхность.

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

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 309 мг, карбоксиметилкрахмал натрий (тип А) 55 мг, магния стеарат 9 мг.

Состав оболочки: опадрай оранжевый YS-1-13065-А (гипромеллоза 26.4 мг, титана диоксид 9.2 мг, макрогол 400 3.3 мг, полисорбат 80 (Е 433) 0.4 мг, краситель закатно-желтый алюминиевый лак (Sunset Yellow aluminium lake E 110, CI 15985) 1.7 мг) 41 мг.

10 шт. - блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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 (ТФ), которые выступают в качестве активных метаболитов. Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активный трифосфат абакавира) выступают в качестве субстрата и являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы (ОТ) 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 $T_{1/2}$ карбовира-ТФ при равновесном состоянии 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 600 мг 1 раз/сут были одинаковы с таковыми при приеме абакавира 300 мг 2 раза/сут в перекрестном клиническом исследовании на 27 ВИЧ-инфицированных пациентах. Внутриклеточное содержание карбовир-трифосфата в мононуклеарах периферической крови было выше при приеме абакавира в дозировке 600 мг 1 раз/сут по сравнению с приемом абакавира 300 мг 2 раза/сут (увеличение площади под кривой "концентрация-время" в равновесном состоянии за 24 ч ($AUC_{24,ss}$) на 32% максимальной суточной концентрации в состоянии равновесия ($C_{max\ 24,ss}$)- на 99%). У пациентов, принимавших ламивудин 300 мг 1 раз/сут ежедневно, терминальный внутриклеточный $T_{1/2}$ ламивудина-ТФ 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 150 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, проведенное на 60 здоровых добровольцах, показало, что значения $AUC_{24,\ ss}$ и $C_{max\ 24,\ ss}$ для внутриклеточной концентрации ламивудин-ТФ в мононуклеарах периферической крови были одинаковы, однако минимальные значения при приеме ламивудина 300 мг 1 раз/сут были ниже, чем при приеме ламивудина 150 мг 2 раза/сут.

Вариабельность концентрации метаболитов ламивудина внутри клетки выше, чем в плазме. Эти результаты подтверждаются данными, полученными при приеме 300 мг ламивудина и 600 мг абакавира 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 CNA 30021).

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 ОТ. 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 ОТ (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 [ИП] и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы [ННИОТ]) маловероятно. Изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у больных 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 (НИОТ), скорее всего также устойчивы к абакавиру. Перекрестная резистентность, обусловленная M184V мутацией ОТ, ограничена классом нуклеозидных ингибиторов ОТ. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных изолятов ВИЧ-1, несущих только M184V мутацию.

Фармакокинетика

Кивекса в таблетках биоэквивалентна абакавиру и ламивудину, применяемыми в качестве монопрепаратов. Это подтверждено данными сравнительного исследования биоэквивалентности, в ходе которого здоровые добровольцы (n=30) однократно принимали препарат Кивекса (натощак) или 2 таб. по 300 мг абакавира и 2 таб. по 150 мг ламивудина (натощак), или Кивексу после приема пищи, содержащей большое количество жиров.

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 препарата Кивекса натощак или вместе с пищей. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Всасывание

Абакавир и ламивудин быстро и хорошо всасываются после перорального приема. Абсолютная биодоступность абакавира и ламивудина у взрослых при пероральном приеме 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 перорального приема 600 мг абакавира средняя C_{max} составляет 4.26 мкг/мл, а средняя AUC – 11.95 мкг х ч/мл. После многократного перорального приема ламивудина 300 мг 1 раз/сут в течение семи дней средняя C_{ss}^{max} составляет 2.04 мкг/мл, а средняя AUC_{24} – 8.87 мкг х ч/мл.

Распределение

Исследования показали, что при в/в введении средний кажущийся V_d абакавира и ламивудина составляет 0.8 и 1.3 л/кг соответственно. В условиях *in vitro* изучение было установлено,что при введении в терапевтических концентрациях абакавир плохо или умеренно (приблизительно 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин демонстрирует линейное изменение фармакокинетических показателей при использовании терапевтических доз 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.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что абакавир и ламивудин проникают в ЦНС и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). Было установлено, что AUC для СМЖ составляет от 30 до 44% от значения AUC для плазмы. Пиковая концентрация абакавира в СМЖ при приеме препарата в дозе 600 мг два раза в день в 9 раз превышает IC_{50} абакавира, которая составляет 0.08 мкг/мл или 0.26 мкмоль/л. Среднее отношение концентрации ламивудина в СМЖ к его концентрации в сыворотке спустя 2 и 4 ч после перорального приема препарата составляет примерно 0.12. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, также как и клиническое значение этого явления до настоящего времени не установлены.

Метаболизм

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

Ламивудин практически не подвергается метаболизму и преимущественно выводится в неизмененном виде почками. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином низкая, так как в печени метаболизируется небольшая часть (менее 10 %) принятой дозы препарата.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ абакавира составляет приблизительно 1.5 ч. После многократного перорального приема абакавира (300 мг 2 раза/сут) не наблюдается значительного накопления абакавира. 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 внеизмененном 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

Имеются данные о фармакокинетике абакавира и ламивудина у пациентов с нарушениями функции печени, полученные при раздельном применении препаратов. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5-6 по шкале Чайлд-Пью). В ходе исследования было установлено, что AUC абакавира в среднем увеличилась в 1.89 раза, а $T_{1/2}$ – в 1.58 раза. При заболеваниях печени AUC отдельных метаболитов препарата не изменялась. Однако скорость образования и выведения этих метаболитов снизилась.

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени необходимо уменьшить суточную дозу абакавира. Для лечения таких пациентов следует применять препарат, содержащий только абакавир (Зиаген). Исследований фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не проводилось. Предполагается, что у таких пациентов концентрация абакавира в плазме будет характеризоваться значительной вариабельностью и будет существенно повышенной. В связи с этим применение препарата Кивекса противопоказано у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени.

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 (AUC) ламивудина в плазме возрастает за счет снижения клиренса. В связи с необходимостью снижения дозы ламивудина у пациентов с КК менее 50 мл/мин, то таким пациентам следует назначать монопрепарат ламивудина (Эпивир).

Показания к применению:

— инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и подростков старше 12 лет.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к абакавиру или ламивудину, или другим компонентам препарата;

— нарушения функции печени умеренной и тяжелой степени;

— возраст менее 12 лет (отсутствие возможности коррекции дозы).

Способ применения и дозы:

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ.

В связи с невозможностью коррекции дозы при использовании комбинированных таблеток с фиксированными дозировками ингредиентов препарат Кивекса не следует назначать взрослым и подросткам, чья масса тела составляет менее 40 кг.

Таблетки Кивекса можно принимать независимо от приема пищи.

Комбинированные препараты с фиксированными дозами ингредиентов не следует применять, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при КК менее 50 мл/мин, а также при печеночной недостаточности. В случае прекращения приема препарата Кивекса или при необходимости коррекции дозы следует назначать в качестве монопрепаратов абакавир (Зиаген) или ламивудин (Эпивир). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

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

Не рекомендуется применять препарат Кивекса для лечения **детей в возрасте до 12 лет** в связи с отсутствием возможности коррекции дозы. Для подбора терапии лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению ламивудина и абакавира.

Фармакокинетика абакавира и ламивудина у **пациентов старше 65 лет** не изучена. При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также применение других лекарственных препаратов.

В то время как у **пациентов с нарушением функции почек** коррекция дозы абакавира не требуется, доза ламивудина должна быть снижена пропорционально снижению клиренса креатинина. В связи с этим не рекомендуется применять препарат Кивекса при **КК менее 50 мл/мин**.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени, вероятно, потребуется уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата Кивекса, следует применять препарат, содержащий только абакавир. Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени.

Побочное действие:

Поскольку Кивекса является комбинированным препаратом, то 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 использованием других лекарственных препаратов (применяющихся для лечения ВИЧ), или они являются проявлением основного заболевания.

Гиперчувствительность к абакавиру

В клинических исследованиях, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B*5701, 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.

Почти у всех пациентов, у которых возникают реакции гиперчувствительности, наблюдается повышение температуры тела и/или появление сыпи (обычно пятнисто-папулезной или уртикарной), однако, отмечены случаи возникновения реакции гиперчувствительности, не сопровождавшейся появлением сыпи и повышением температуры тела.

Симптомы реакции гиперчувствительности могут возникать в любое время во время лечения абакавиром, однако обычно они появляются в течение первых шести недель с момента начала приема препарата (средний показатель составляет 11 дней).

Признаки и симптомы реакции гиперчувствительности перечислены ниже. Признаки и симптомы, отмеченные не менее чем у 10% пациентов с реакцией гиперчувствительности, выделены жирным шрифтом.

Со стороны кожи: **сыпь** (обычно макуло-папулезная или уртикарная)

Со стороны ЖКТ: **тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвления в полости рта

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

Со стороны нервной системы: **головная боль**, парестезии.

Со стороны системы крови: лимфопения.

Со стороны гепатобилиарной системы: **повышение показателей функциональных проб печени**, печеночная недостаточность

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

*Со стороны мочевыделительной системы:*повышение уровня креатинина, почечная недостаточность.

Прочие: **повышение температуры, чувство усталости, недомогание,** отек, лимфаденопатия, понижение артериального давления, конъюнктивит, анафилаксия.

Пациенты с реакцией гиперчувствительности вначале могут принять ее за заболевание органов дыхания (пневмонию, бронхит, фарингит, респираторную вирусную инфекцию), гастроэнтерит или за нежелательные реакции, связанные с приемом других препаратов. Продолжение приема препарата Кивекса при развитии реакции гиперчувствительности так же, как возобновление его приема после стихания симптомов, чревато тяжелыми последствиями, вплоть до смертельного исхода. Поэтому при появлении любых из перечисленных симптомов необходимо тщательное обследование пациента для исключения реакции гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, то повторное назначение препарата Кивекса или других абакавир-содержащих препаратов (таких как Зиаген, Тризивир), строго противопоказано.

Если при развитии реакции гиперчувствительности пациенты продолжают принимать препарат Кивекса, то клинические проявления становятся более выраженными, а при отмене препарата Кивекса они обычно подвергаются обратному развитию.

Возобновление приема препарата Кивекса пациентами с реакцией гиперчувствительности в анамнезе приводит к развитию повторной реакции в течение нескольких часов**.** Повторная реакция гиперчувствительности может протекать более тяжело, чем первая, и проявляться угрожающей жизни артериальной гипотонией, вплоть до летального исхода. При развитии реакции гиперчувствительности пациент, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B*5701, должен навсегда отказаться от применения препарата Кивекса и других препаратов, содержащих абакавир (таких как Зиаген, Тризивир).

Иногда реакция гиперчувствительности развивается при возобновлении терапии препаратом после его отмены, вызванной появлением всего одного из основных симптомов этой реакции (сыпи, лихорадки, недомогания, утомляемости, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или дыхательной системы).

В редких случаях эта реакция возникает при возобновлении приема препарата Кивекса пациентами, у которых до отмены препарата не отмечалось никаких симптомов гиперчувствительности.

Побочные эффекты абакавира или ламивудина представлены ниже в таблицах и сгруппированы по системам организма и абсолютной частоте. Побочные эффекты делятся на: очень распространенные (> 1/10), распространенные (> 1/100, < 1/10), нераспространенные (> 1/1,000, < 1/100), редкие (> 1/10,000, < 1/1000) и очень редкие (< 1/10,000).

Многие из представленных побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея, повышение температуры, апатия, сыпь) часто возникают у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому пациентов с любым из этих симптомов следует тщательно обследовать с целью исключения реакции гиперчувствительности. Если прием препарата Кивекса был прекращен в связи с возникновением одного из этих симптомов, и, затем, было принято решение о

возобновлении приема абакавира, его следует начинать только под непосредственным наблюдением врача.

Данные клинических исследований

Система организма	Абакавир	Ламивудин
Нарушения в кровеносной и лимфатической системе		*Нераспространенные:* нейтропения, анемия, тромбоцитопения
Нарушения в иммунной системе	*Распространенные:* гиперчувствительность к препарату	
Нарушения метаболизма и расстройства питания	*Распространенные:* анорексия	
Поражения нервной системы	*Распространенные :*головная боль	*Распространенные:* головная боль
Желудочно-кишечные расстройства	*Распространенные:* тошнота, рвота, диарея	*Распространенные*: тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, диарея
Гепатобилиарные нарушения		*Нераспространенные:* временное повышение АСТ, АЛТ.
Поражения кожи и подкожных тканей		*Распространенные:* сыпь
Нарушения общего состояния и нарушения, связанные со способом введения	*Распространенные:* повышение температуры, апатия, чувство усталости	*Распространенные:* чувство усталости, недомогание, повышение температуры

Пострегистрационные данные

Система организма	Абакавир	Ламивудин
Нарушения в кровеносной и лимфатической системе		*Очень редкие:* истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения метаболизма и расстройства питания	*Распространенные:* гиперлактатемия *Редкие:* лактоацидоз	*Распространенные :*гиперлактатемия *Редкие:* лактоацидоз
Поражения нервной системы		*Очень редкие:* парестезии, описана периферическая нейропатия (хотя причинная связь с лечением не установлена)
Желудочно-кишечные расстройства	*Редкие:* панкреатит, однако причинная связь с абакавиром не установлена	*Редкие:* повышение уровня сывороточной амилазы, панкреатит (хотя причинная связь с ламивудином не установлена)
Поражения кожи и подкожных тканей	*Распространенные:* сыпь (без системных симптомов) *Очень редкие:* экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	*Распространенные:* алопеция
Поражения костно-мышечного аппарата и соединительной ткани		*Распространенные:* артралгия, поражения мышц *Редкие:* рабдомиолиз

У некоторых пациентов, которым проводилась комбинированная антиретровирусная терапия, наблюдалось перераспределение/накопление жира в организме. Частота этого явления зависит от многих факторов, в т.ч. от комбинации антиретровирусных препаратов.

Отмечались случаи лактоацидоза.

Передозировка:

Симптомы: симптомы острой передозировки абакавира и ламивудина соответствуют симптомам побочных эффектов препарата (см.раздел "Побочное действие").

Лечение: в случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью выявления признаков токсического действия препарата). При необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. В связи с тем, что ламивудин может быть выведен из организма путем диализа, лечение передозировки должно

включать непрерывный гемодиализ (хотя исследований с целью изучения возможностей гемодиализа при передозировке препарата не проводилось). В настоящее время не известно, способствуют ли перитонеальный диализ и гемодиализ выведению из организма абакавира.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность использования препарата Кивекса 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 польза для матери превышает возможный 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 взаимодействий препарата Кивекса 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 метаболических взаимодействий с ламивудином низка, так как 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 препаратов.

Лекарственные взаимодействия, обусловленные наличием абакавира

Этанол: 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.

Метадон: 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.

Лекарственные взаимодействия, обусловленные наличием ламивудина

Триметоприм: 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.

Залъцитабин: ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование зальцитабина при одновременном приеме этих препаратов. В связи с этим не рекомендуется принимать препарат Кивекса в сочетании с зальцитабином.

Особые указания и меры предосторожности:

Гиперчувствительность к абакавиру

По данным клинических исследований, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B*5701, примерно у 5% пациентов, принимающих абакавир, развивается гиперчувствительность к препарату, в редких случаях с летальным исходом.

Факторы риска

В клинических исследованиях было показано, что носительство аллеля HLA-B*5701 значительно увеличивает риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. В проспективном клиническом исследовании CNA106030 (PREDICT-1) пациентам с наличием аллеля HLA-B*5701 препараты абакавира не назначались, что позволило существенно снизить частоту возникновения клинически подозреваемых реакций гиперчувствительности с 7.8% (66 пациентов из 847) до 3.4% (27 пациентов из 803) (p<0.0001), а также частоту развития реакций гиперчувствительности, подтвержденных кожно-аппликационной пробой с 2.7% (23 пациентов из 842) до 0.0% (0 пациентов из 802) (p<0,0001). Таким образом, основываясь на результатах данного исследования, 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.

Использование препаратов абакавира не рекомендуется у таких пациентов и должно рассматриваться только в исключительных случаях при тщательном медицинском наблюдении, когда потенциальная польза превышает риск использования препарата.

Клинический диагноз подозреваемой реакции гиперчувствительности должен оставаться основой для принятия решения использования 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.

Клиническая картина

Реакция гиперчувствительности характеризуется появлением симптомов полиорганного поражения. При этом у большинства пациентов отмечается появление лихорадки и/или сыпи.

К другим возможным симптомам гиперчувствительности относятся: слабость, недомогание, симптомы поражения ЖКТ(такие, как тошнота, рвота, диарея, боли в животе), симптомы поражения органов дыхания (такие, как одышка, боль в горле, кашель), а также рентгенологические признаки поражения органов грудной клетки (главным образом, ограниченные инфильтраты). Симптомы реакции гиперчувствительности при лечении абакавиром могут наблюдаться в любое время, однако, как правило, появляются в течение первых шести недель приема препарата. При продолжении лечения тяжесть симптомов нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.

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. Если исключить наличие реакции гиперчувствительности невозможно, возобновлять прием препарата Кивекса или любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир (Зиаген, Тризивир), не следует.

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). Пациенты, у которых возникла такая реакция гиперчувствительности, должны прекратить и никогда не возобновлять прием препарата Кивекса, а также любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (Зиаген, Тризивир).

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.

Лечение

Пациенты, вне зависимости от HLA-B*5701-статуса**,** у которых появились признаки и симптомы гиперчувствительности, ДОЛЖНЫ немедленно обратиться к своему лечащему врачу за консультацией. При постановке диагноза гиперчувствительности СЛЕДУЕТ немедленно прекратить прием препарата Кивекса. НИКОГДА

НЕ СЛЕДУЕТ возобновлять лечение препаратом Кивекса и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (такими, как Зиаген, Тризивир), после возникновения реакции гиперчувствительности. Это связано с угрозой появления в течение нескольких часов после возобновления приема препарата выраженных симптомов (включая угрожающую жизни гипотензию), которые могут привести к летальному исходу.

Для профилактики отсроченного выявления и снижения риска развития гиперчувствительности, угрожающей жизни, следует полностью прекратить прием препарата Кивекса 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 препаратом Кивекса и другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир (такими, как Зиаген, Тризивир), даже в случае появления симптомов гиперчувствительности при повторном приеме других лекарственных препаратов.

Предупреждающая карта с информацией для пациентов о реакции гиперчувствительности находится в упаковке.

Особые указания по лечению после перерыва в терапии препаратом Кивекса

В случае прекращения лечения, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B*5701, препаратом Кивекса, 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 препарата Кивекса и других лекарственных препаратов, содержащих абакавир (таких, как Зиаген, Тризивир), 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 препаратом Кивекса или другим абакавир содержащим препаратом (таким, как Зиаген, Тризивир) 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 абакавир-содержащего препарата у пациентов с неизвестным HLA-B*5701-статусом, ранее хорошо переносивших терапию абакавир-содержащим препаратом.

Повторное назначение абакавир-содержащего препарата пациентам-носителям аллеля HLA-B*5701 не рекомендовано и может рассматриваться только в исключительных случаях под тщательным медицинским контролем, когда потенциальная польза от лечения препаратом перевешивает все возможные риски.

Важная информация для пациентов

Врач, назначающий препарат, должен убедиться, что приведенная ниже информация о реакции гиперчувствительности доведена до сведения пациента в полном объеме:

— пациенты должны быть предупреждены о риске развития реакции гиперчувствительности на абакавир, которая может привести к возникновению угрожающих жизни осложнений или смерти, а также о повышенном риске реакции гиперчувствительности у носителей аллеля HLA-B*5701;

— пациента необходимо предупредить, что даже при отсутствии аллеля HLA-B*5701 может развиться реакция гиперчувствительности. Таким образом, ВСЕ пациенты при появлении симптомов, которые могут быть обусловлены реакцией гиперчувствительности, должны немедленно обратиться к своему лечащему врачу;

— пациенты с гиперчувствительностью к абакавиру никогда не должны принимать препарат Кивекса и другие лекарственные препараты, содержащие абакавир (такие, как Зиаген, Тризивир) вне зависимости от HLA-B*5701-статуса;

— во избежание риска возобновления приема препарата пациенты, у которых отмечалась реакция гиперчувствительности, должны вернуть оставшиеся таблетки врачу, назначившему данный препарат;

— пациенты, прекратившие прием препарата Кивекса по какой-либо причине (например, в связи с развитием побочных эффектов) перед возобновлением приема препарата должны проконсультироваться со своим лечащим врачом;

— каждый пациент должен ознакомиться с Предупреждающей карточкой, прилагающейся к препарату;

— пациентам следует напомнить, что они должны всегда иметь при себе Предупреждающую карточку, прилагающуюся к препарату.

Лактоацидоз, гепатомегалия и жировая дистрофия печени

При использовании антиретровирусных нуклеозидных аналогов (в т.ч. абакавира и ламивудина), принимаемых как по отдельности, так и в комбинации, было отмечено развитие лактоацидоза, 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 Кивекса всем пациентам, в особенности тем, у которых имеются факторы риска поражения печени. Прием препарата следует прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксичности (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения уровня аминотрансфераз).

Липодистрофия

У некоторых пациентов, которым проводилась комбинированная антиретровирусная терапия, отмечалось перераспределение/накопление жира в организме, увеличение количества жира на задней поверхности шеи и спины ("горб буйвола"), уменьшение количества периферических жировых отложений, исхудание лица, увеличение молочных желез, повышение уровня глюкозы и уровня 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 уровнем липидов в сыворотке и уровнем глюкозы крови. При необходимости проводят соответствующее лечение нарушений жирового обмена.

Пациенты с сопутствующим вирусным гепатитом В

Клинические исследования и постмаркетинговые данные об использовании ламивудина свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (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 В при отмене препарата Кивекса следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень репликации вируса гепатита В.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных или малосимптомных оппортунистических инфекций на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ), 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 АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci (P. carinii). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Кивекса 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.

Передача инфекции

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

Инфаркт миокарда

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, спонсируемых компанией ГлаксоСмитКляйн, не наблюдалось повышения риска инфаркта миокарда, сопряженного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, неизвестны. В общем, 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 принятие всех мер для минимализации факторов риска (таких как артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и курение).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований влияния ламивудина на способность 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 Кивекса.

При нарушениях функции почек

Комбинированные препараты с фиксированными дозами ингредиентов не следует применять, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при КК менее 50 мл/мин. В случае прекращения приема препарата Кивекса или при необходимости коррекции дозы следует назначать в качестве монопрепаратов абакавир (Зиаген) или ламивудин (Эпивир). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

При нарушениях функции печени

Комбинированные препараты с фиксированными дозами ингредиентов не следует применять, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при печеночной недостаточности. В случае прекращения приема препарата Кивекса или при необходимости коррекции дозы следует назначать в качестве монопрепаратов абакавир (Зиаген) или ламивудин (Эпивир). В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

Применение в пожилом возрасте

Фармакокинетика абакавира и ламивудина у **пациентов старше 65 лет** не изучена. При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также применение других лекарственных препаратов

Применение в детском возрасте

Не рекомендуется применять препарат Кивекса для лечения **детей в возрасте до 12 лет** в связи с отсутствием возможности коррекции дозы. Для подбора терапии лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению ламивудина и абакавира.

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°С, в недоступном для детей месте. Срок гождности - 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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