

## Зиаген



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Таблетки, покрытые оболочкой** желтого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской и выдавленной надписью "GX 623" с обеих сторон таблетки.

	<b>1 таб.</b>
абакавира сульфат	351 мг,
что соответствует содержанию абакавира	300 мг

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая 414.6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А 24 мг, магния стеарат 8 мг, кремний коллоидный безводный 2.4 мг, опадрай желтый (гипромеллоза 8.4 мг, титана диоксид 3.6 мг, триацетин 1.1 мг, железа оксид желтый 0.9 мг, полисорбат 80 0.1 мг) 14 мг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Абакавир — нуклеозидный аналог, ингибирующий обратную транскриптазу ВИЧ и селективно подавляющий репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1, устойчивые к зидовудину, ламивудину, зальцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму карбовир-5'-трифосфат (карбовир-ТФ). По данным исследований *in vitro*, противовирусное действие препарата обусловлено ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву синтеза ДНК на матрице вирусной РНК и остановке репликации ВИЧ. В условиях *in vitro* абакавир действует синергично с невирапином и зидовудином и проявляет аддитивный эффект с диданозином, зальцитабином, ламивудином и ставудином.

#### Фармакодинамика

В полученных *in vitro* штаммах ВИЧ, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) - M184V, K65R, L74V и Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется медленно. Для клинически значимого 8-кратного увеличения 50% ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) требуются множественные мутации вирусного генома. Штаммы, устойчивые к абакавиру, могут обладать сниженной чувствительностью к ламивудину, зальцитабину и диданозину, но полностью сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Перекрестная устойчивость к абакавиру и ингибиторам протеазы ВИЧ или нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы маловероятна. Неэффективность комбинации режима первой линии, включающего абакавир, ламивудин и зидовудин, преимущественно связана с единичной мутацией - M184V, что сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Абакавир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) и уменьшает содержание в ней РНК ВИЧ-1. В сочетании с другими антиретровирусными препаратами он может предотвращать развитие неврологических осложнений ВИЧ-инфекции и замедлять появление устойчивых штаммов в пределах ЦНС.

**Клиническая эффективность**

Анализ данных рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования комбинаций препарата Зиаген с ламивудином и зидовудином и индинавира с ламивудином и зидовудином, применявшихся в течение 48 недель у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, показал сопоставимую вирусологическую эффективность сравниваемых комбинаций. Однако в подгруппе пациентов с исходным содержанием РНК ВИЧ-1 в сыворотке, превышающим 100 000 копий/мл, режим, содержащий индинавир, был более эффективен. При исходном содержании вирусной РНК менее 100 000 копий/мл эффективность обоих режимов была одинакова.

В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании (CNA30021), включавшем 770 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не принимавших антиретровирусные препараты, было проведено сравнение однократного и двукратного режимов дозирования препарата Зиаген. Пациенты были рандомизированы в две группы. В первой группе препарат Зиаген назначали в дозе 600 мг 1 раз/сут, во второй - 300 мг 2 раза/сут; одновременно с препаратом Зиаген пациенты в обеих группах получали ламивудин в дозе 300 мг 1 раз/сут и эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз/сут. В зависимости от исходного уровня вирусной РНК в сыворотке крови были выделены 2 подгруппы пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл и с содержанием РНК ВИЧ-1 более 100 000 копий/мл. Продолжительность лечения составляла не менее 48 недель. Результаты исследования представлены ниже.

Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови менее 50 копий/мл через 48 недель после начала лечения (ИТТ-анализ).

Подгруппы пациентов с разным исходным уровнем вирусной РНК	Группы пациентов	
	Зиаген (1 раз/сут) + ламивудин+ эфавиренз (N = 384)	Зиаген (2 раз/сут) + амивудин+ эфавиренз (N = 386)
Менее 100 000 копий/мл	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Более 100 000 копий/мл	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Общее число пациентов	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)

Таким образом, было показано, что режим дозирования препарата Зиаген не влияет на эффективность лечения ни в общей популяции пациентов, ни в подгруппах с разным исходным уровнем вирусной нагрузки. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах пациентов, принимавших Зиаген в дозе 600 мг 1 раз/сут или 300 мг 2 раза/сут.

У пациентов с вирусологической неэффективностью терапии (концентрация РНК ВИЧ-1 более 50 копий/мл к 48 неделе терапии) был проведен генотипический анализ изолятов вируса. Частота вирусологической неэффективности была невысокой — у 10 и 8% пациентов в группах, принимавших Зиаген 600 мг 1 и 2 раза в сутки соответственно. Устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы чаще всего была обусловлена мутациями в 184-м кодоне (M184V или M184I). Второй по частоте была мутация L74V. Реже всего отмечались мутации Y115F и K65R.

Сравнительное исследование трех комбинаций нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавира с ламивудином, абакавира с зидовудином или ламивудина с зидовудином), принимаемых детьми в сочетании с нефинавиром или плацебо, показало, что абакавир-содержащие режимы достоверно превосходят по эффективности комбинацию ламивудина с зидовудином. Было установлено, что снижение концентрации РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл через 24 недели терапии наблюдалось у 73% в группе детей, принимавших комбинацию абакавира с ламивудином, у 70% детей, принимавших абакавир с зидовудином, и только у 44% детей, принимавших ламивудин с зидовудином.

Комбинация абакавира с ламивудином и зидовудином у детей, ранее получавших различные режимы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), характеризовалась умеренным, но стойким противовирусным эффектом.

У пациентов, ранее получавших ВААРТ, степень эффективности препарата Зиаген зависит от схемы и продолжительности предшествующего лечения, которое могло привести к формированию перекрестной резистентности к препарату Зиаген.

**Фармакокинетика****Всасывание**

Абакавир быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83%. Время достижения  $C_{max}$  при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1.5 ч.

Площадь под фармакокинетической кривой "концентрация - время" (AUC) для таблетированной формы абакавира не отличается от таковой для абакавира в виде раствора для приема внутрь. При приеме абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза/сут  $C_{max}$  при достижении равновесного состояния составляет в среднем 3 мкг/мл, а AUC в течение 12-часового периода между приемом доз - в среднем 6.02 мкг х ч/мл (в течение суток - около 12 мкг х ч/мл). После

однократного приема таблеток абакавира в дозе 600 мг  $C_{max}$  составляет в среднем около 4.26 мкг/мл, а AUC - в среднем 11.95 мкг х ч/мл.

По данным исследования у 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших абакавир в дозе 300 мг 2 раза/сут и только одну дозу (300 мг) перед 24-часовым периодом сбора проб для анализа, среднее геометрическое значение терминального  $T_{1/2}$  внутриклеточного карбовира-ТФ при равновесном состоянии составляет 20.6 ч (аналогичный показатель для концентрации абакавира в сыворотке - 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 клиническом исследовании с перекрестным дизайном у 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг 1 раз/сут по сравнению с приемом абакавира 300 мг 2 раза/сут (увеличение AUC в равновесном состоянии за 24 ч ( $AUC_{24,ss}$ ) на 32%, максимальной суточной концентрации в равновесном состоянии ( $C_{ss}^{max}$ ) на 99%), что свидетельствует о возможности такого режима приема препарата ВИЧ-инфицированными пациентами. Эффективность и безопасность препарата Зиаген при условии однократного приема суточной дозы была показана в клиническом исследовании (CNA30021).

Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает  $C_{max}$ , но не влияет на AUC. Поэтому абакавир можно принимать как с пищей, так и без нее.

Прием раскрошенной таблетки с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакокинетику и, следовательно, на клиническую эффективность. Это заключение основано на физико-химических и фармакокинетических параметрах активного вещества и растворимости в воде таблеток абакавира, при этом предполагается, что пациент раскрошит и добавит в пищу или жидкость всю таблетку и примет немедленно внутрь.

#### Распределение

$V_d$  абакавира при в/в введении составляет около 0.8 л/кг, что свидетельствует о его способности легко проникать в ткани.

В исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, что абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом соотношение AUC абакавира в СМЖ и AUC абакавира в плазме составляет 30–44 %. В фармакокинетическом исследовании I фазы было установлено, что через 1.5 ч после приема абакавира в дозе 300 мг 2 раза/сут его концентрация в СМЖ составила 0.14 мкг/мл. При применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут концентрация препарата в СМЖ нарастала с 0.13 мкг/мл при ее измерении через 0.5–1 ч до 0.74 мкг/мл при измерении через 3–4 ч после приема абакавира. Таким образом, даже если концентрация абакавира, наблюдаемая в СМЖ через 4 часа после приема препарата в дозе 600 мг 2 раза/сут, не является максимально достигаемой при таком режиме терапии, она уже превышает  $IC_{50}$  (0.08 мкг/мл или 0.26 мкмоль/л) в 9 раз.

В исследованиях *in vitro* установлено, что в терапевтических дозах абакавир умеренно (примерно на 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Это свидетельствует о том, что взаимодействие абакавира с другими препаратами путем их вытеснения из соединения с белками плазмы маловероятно.

#### Метаболизм

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Менее 2% принятой дозы препарата выделяется почками в неизменном виде. В организме человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, составляющих около 66 % от общего количества введенной дозы препарата. Эти метаболиты экскретируются почками.

#### Выведение

В среднем  $T_{1/2}$  абакавира составляет около 1.5 ч. Длительный прием абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза/сут не приводит к значимой кумуляции препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно через почки. Около 83% введенной дозы выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизменном виде, а оставшееся количество - через кишечник.

#### Фармакокинетика в особых клинических случаях

Абакавир хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь у детей. Все фармакокинетические параметры у детей сопоставимы с соответствующими показателями у взрослых с незначительно большей вариабельностью плазменной концентрации. Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием препарата 1 раз/сут эквивалентен по показателям  $AUC_{0-24}$  приему такой же дозы препарата, разделенному на 2 раза/сут, для существующих лекарственных форм (раствор для приема внутрь и таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Это обеспечит незначительно более высокие средние концентрации препарата у детей в плазме, гарантируя, что у большинства детей терапевтические концентрации будут эквивалентны режиму дозирования 300 мг 2 раза/сут у взрослых.

Нет достаточных данных по безопасности для того, чтобы рекомендовать применение абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что доза 2 мг/кг у новорожденных младше 30 дней обеспечивает подобное или большее значение показателей AUC по сравнению с дозой 8 мг/кг у детей старшего возраста.

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась. При лечении пожилых пациентов необходимо учитывать более частые нарушения функции печени, почек и сердца в этом возрасте, а также сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты.

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени, менее 2% его выводится почками в неизменном виде. Фармакокинетика абакавира в терминальной стадии почечной недостаточности примерно такая же, как при нормальной функции почек. Поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Абакавир метаболизируется в основном в печени. Результаты исследования фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) свидетельствуют об увеличении AUC в среднем в 1.89 раза и  $T_{1/2}$  в 1.58 раза. На показатель AUC метаболитов абакавира нарушение функции печени не влияет, однако скорость их образования и выведения при этом снижается.

Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести в терапевтических целях могут принимать 200 мг (10 мл раствора для приема внутрь) абакавира 2 раза/сут.

Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени не изучалась, таким образом, применение абакавира противопоказано у этих групп пациентов.

## Показания к применению:

— лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

## Относится к болезням:

- [Инфекции](#)

## Противопоказания:

- повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту препарата;
- нарушения функции печени умеренной и тяжелой степени;
- возраст младше 3 месяцев и с массой тела менее 14 кг.

## Способ применения и дозы:

Препарат Зиаген принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Пациентам, у которых проглатывание таблетки вызывает трудности, назначают препарат Зиаген в виде раствора для приема внутрь. Однако в качестве альтернативы допускается деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

**Взрослым, детям и подросткам с массой тела более 30 кг** рекомендуемая доза препарата Зиаген составляет 600 мг/сут. Препарат назначают в дозе 300 мг (1 таб.) 2 раза/сут или 600 мг (2 таб.) 1 раз/сут.

**Детям в возрасте 3 месяцев и старше с массой тела от 14 до 21 кг** рекомендуемая доза препарата Зиаген составляет 0.5 таб. (разломить точно по риску) 2 раза/сут или 1 таб. 1 раз/сут; **детям с массой тела более 21 кг, но менее 30 кг** - рекомендуемая доза препарата Зиаген - 0.5 таб. (разломить точно по риску) утром и 1 таблетка вечером или 1.5 таблетки 1 раз/сут.

Для **детей с массой тела менее 14 кг или пациентов, неспособных проглотить таблетки**, рекомендовано применение препарата Зиаген в виде раствора для приема внутрь.

Данные по применению препарата Зиаген у **детей в возрасте младше 3 месяцев** ограничены.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекции дозы препарата Зиаген не требуется.

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Рекомендуемая доза препарата Зиаген для **пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью)** составляет 200 мг (10 мл раствора для приема внутрь) 2 раза/сут. Учитывая необходимость применения меньших доз препарата Зиаген у больных с нарушением функции печени легкой степени, для корректного дозирования препарата его назначают в виде раствора для приема внутрь. **Пациентам с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени** прием препарата Зиаген противопоказан, поскольку фармакокинетика препарата в этой популяции пациентов не изучена.

## Побочное действие:

### Гиперчувствительность

По данным клинических исследований, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B\*5701, примерно у 5% пациентов, принимавших абакавир, отмечалась реакция гиперчувствительности, в редких случаях со смертельным исходом. Гиперчувствительность к абакавиру характеризуется полиорганным поражением.

У большинства пациентов с гиперчувствительностью при развитии этой реакции отмечаются лихорадка и сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная), хотя в некоторых случаях эти проявления отсутствуют.

Симптомы реакции гиперчувствительности могут появляться в любое время после начала лечения абакавиром, однако чаще всего они возникают в течение первых 6 недель лечения (медиана времени начала этой реакции — 11 суток).

Проявления реакции гиперчувствительности приведены ниже. Симптомы, встречающиеся не менее чем у 10% пациентов с гиперчувствительностью, выделены жирным шрифтом.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* **тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвление слизистой оболочки рта.

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

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

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* лимфопения.

*Со стороны печени и поджелудочной железы:* **повышение активности ферментов печени**, печеночная недостаточность.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* **миалгии**, редко — рабдомиолиз, артралгии, повышение активности креатинфосфокиназы.

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

*Прочие:* **лихорадка, чувство усталости, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Возобновление приема препарата Зиаген 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 гипотензией, вплоть до летального исхода.

Природа других нежелательных явлений, отличных от реакции гиперчувствительности, но наблюдаемых у пациентов, получающих Зиаген, до конца не ясна. Являются ли эти нежелательные явления следствием применения препарата Зиаген или других препаратов, одновременно назначаемых с ним, или они обусловлены самим заболеванием, до настоящего времени не установлено.

Многие из приведенных ниже нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Зиаген (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь), могут наблюдаться и при развитии реакции гиперчувствительности. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование больного для подтверждения или исключения реакции гиперчувствительности.

Если препарат Зиаген был отменен вследствие подозрения на реакцию гиперчувствительности, возобновление приема препарата запрещено. Возобновлять терапию препаратом Зиаген после прерывания в связи с появлением вышеперечисленных симптомов можно только после исключения реакции гиперчувствительности и под непосредственным медицинским наблюдением.

Большинство приведенных ниже нежелательных реакций не ограничивают применения препарата Зиаген.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. 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). С нежелательными реакциями и синдромами, которые могут возникнуть на фоне антиретровирусной терапии, в т.ч. аналогами нуклеозидов, можно ознакомиться в разделе "Особые указания".

**Данные клинических исследований**

*Нарушения метаболизма и питания:* часто — потеря аппетита.

*Неврологические нарушения:* часто — головная боль.

*Желудочно-кишечные нарушения:* часто — тошнота, рвота, диарея.

*Системные проявления и местные реакции:* часто — лихорадка, сонливость, утомляемость.

В контролируемых клинических исследованиях было показано, что изменение лабораторных показателей при лечении препаратом Зиаген наблюдается так же редко, как и в контрольной группе пациентов, не получающих препарат.

**Данные пострегистрационного наблюдения**

*Нарушения метаболизма и питания:* часто — гиперлактатемия; редко — лактоацидоз, накопление/перераспределение жировой ткани. Частота этих нежелательных реакций зависит от многих факторов, в т.ч. от антиретровирусных препаратов, используемых в комбинации с абакавиром.

*Нарушения со стороны ЖКТ:* редко — панкреатит (причинно-следственная связь с применением абакавира точно не установлена).

*Нарушения со стороны кожи:* часто — сыпь (при отсутствии системных проявлений); очень редко — полиморфная экссудативная эритема, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

**Передозировка:**

*Симптомы:* в клинических исследованиях не было выявлено нежелательных реакций при применении препарата Зиаген в разовых дозах до 1200 мг и суточных до 1800 мг. Действие препарата в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

*Лечение:* в случае передозировки препаратом Зиаген за пациентами устанавливают наблюдение для выявления симптомов отравления и своевременного начала лечения. При необходимости проводят симптоматическое лечение. Эффективность перитонеального диализа и гемодиализа для удаления абакавира неизвестна.

**Применение при беременности и кормлении грудью:**

Безопасность применения абакавира у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Существуют экспериментальные данные о токсическом влиянии абакавира на развитие эмбрионов крыс, однако эти эффекты не были воспроизведены у кроликов. При необходимости применения препарата Зиаген во время беременности следует оценить соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Имеются данные о незначительном транзитном повышении концентрации молочной кислоты в сыворотке новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Возможно, это связано с митохондриальными нарушениями. Клиническая значимость этого явления до настоящего времени не установлена. Кроме того, имеются крайне редкие сообщения о задержке развития, эпилептических приступах и других неврологических нарушениях у новорожденных, хотя причинно-следственная связь этих нарушений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы матерями во время беременности и в родах не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Экспериментальные исследования на крысах в период лактации показали, что абакавир и его метаболиты выделяются с грудным молоком. Предполагается, хотя это до настоящего времени не доказано, что абакавир и его метаболиты проникают и в грудное молоко. Данные по безопасности применения абакавира у детей в возрасте до 3 месяцев отсутствуют. Некоторые специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам в любых ситуациях избегать кормления грудью, чтобы предотвратить передачу ВИЧ своим детям. Таким образом, женщинам, применяющим абакавир, также не рекомендуется кормить ребенка грудью.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Исследования *in vitro* и анализ основных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами, опосредованное цитохромом P450, маловероятно. Абакавир не подавляет метаболические реакции с участием изофермента 3A4 цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* показано, что абакавир не вступает во взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции печеночного метаболизма экзогенных субстанций под действием абакавира.

Таким образом, взаимодействие абакавира с ингибиторами протеазы ВИЧ и другими препаратами, метаболизирующимися с участием основных изоферментов цитохрома P450, маловероятно.

**Этанол:** этанол замедляет метаболизм абакавира, что приводит к увеличению AUC на 41%. Однако клиническая значимость этого изменения невелика. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

**Метадон:** по данным фармакокинетических исследований, применение абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут в комбинации с метадоном снижает  $C_{max}$  абакавира в сыворотке на 35%, увеличивает время достижения  $C_{max}$  в сыворотке на 1 ч, но не изменяет AUC. Клиническая значимость этих изменений невелика. В этом же исследовании установлено, что абакавир повышает системный клиренс метадона на 22%. В большинстве случаев эти изменения также расцениваются как клинически незначимые, однако в определенных ситуациях может потребоваться изменение дозы метадона.

**Ретиноиды:** ретиноиды, например изотретиноин, элиминируются с участием алкогольдегидрогеназы, поэтому могут вступать во взаимодействие с абакавиром, однако в настоящее время специальных исследований не проводилось.

## Особые указания и меры предосторожности:

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

### Гиперчувствительность

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 ассоциировано со значительным увеличением риска развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. В проспективном клиническом исследовании CNA106030 (PREDICT-1) пациентам с наличием аллеля HLA-B\*5701 препараты, содержащие абакавир, не назначались, что позволило существенно снизить частоту возникновения клинически подозреваемой реакции гиперчувствительности с 7.8 % (66 пациентов из 847) до 3.4% (27 пациентов из 803) ( $p < 0.0001$ ), а также частоту развития реакции гиперчувствительности, подтвержденной кожно-аппликационной пробой с 2.7 % (23 пациента из 842) до 0.0% (0 пациентов из 802) ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, основываясь на результатах данного исследования, было показано, что у 48?61% пациентов-носителей аллеля HLA-B\*5701 развивается реакция гиперчувствительности по сравнению с 0-4% пациентов, у которых этот аллель отсутствует.

Врачам рекомендуется проводить скрининг на носительство аллеля HLA-B\*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым ранее не назначались препараты, содержащие абакавир. Скрининг рекомендуется проводить до начала повторного назначения абакавира у пациентов с неизвестным HLA-B\*5701-статусом, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.

Возобновление приема абакавир-содержащих препаратов не рекомендуется у пациентов, имеющих аллель HLA-B\*5701. В исключительных случаях, когда потенциальная польза превышает риск, назначение абакавир-содержащих препаратов у таких пациентов может обсуждаться, при этом пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

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 отменить 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

Гиперчувствительность к абакавиру характеризуется появлением симптомов, указывающих на полиорганное поражение. Большинство пациентов отмечают лихорадку и/или сыпь, как часть синдрома.

Другими симптомами гиперчувствительности к абакавиру являются утомляемость, недомогание, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая рвоту, тошноту, диарею и боль в животе; нарушения со стороны дыхательной системы, включая одышку, боль в горле, кашель, поражение легких (в основном в виде локальных инфильтративных изменений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки). **Симптомы гиперчувствительности могут появиться в любое время после начала лечения абакавиром**, однако чаще всего они возникают в течение первых шести недель.

Если при развитии реакции гиперчувствительности пациенты продолжают принимать препарат Зиаген, то клинические проявления становятся более выраженными и могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приема препарата Зиаген.

#### Лечение

При появлении симптомов гиперчувствительности к абакавиру, пациент, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B\*5701, ДОЛЖЕН НЕМЕДЛЕННО обратиться к лечащему врачу за консультацией. Постановка диагноза реакции гиперчувствительности к абакавиру требует немедленной отмены препарата. Возобновление лечения препаратом Зиаген или другим препаратом, содержащим абакавир (таким как Кивекса, Тризивир), у пациентов с реакцией гиперчувствительности в анамнезе строго противопоказано, поскольку в течение нескольких часов после приема препарата возможно повторное развитие реакции в более тяжелой форме, вплоть до угрожающей жизни артериальной гипотензии или летального исхода.

Если исключить гиперчувствительность к абакавиру нельзя, то во избежание поздней диагностики и для минимизации риска развития угрожающих жизни состояний абакавир отменяют навсегда, даже если возможен другой диагноз (например заболевание дыхательных путей и легких, гриппоподобный синдром, гастроэнтерит или нежелательный эффект других препаратов). Возобновление лечения препаратом Зиаген или иным препаратом, содержащим абакавир (таким как Кивекса, Тризивир), недопустимо, даже если повторное развитие симптомов гиперчувствительности отмечается при возобновлении приема других препаратов, применявшихся вместе с содержащим абакавир лекарственным препаратом.

В комплект упаковки препарата Зиаген должна входить предупредительная карточка с информацией для пациентов о реакции гиперчувствительности к абакавиру.

#### *Особые указания по лечению после перерыва в терапии препаратом Зиаген*

Вне зависимости от носительства аллеля HLA-B\*5701, если после отмены препарата Зиаген предполагается возобновление лечения данным препаратом, необходимо выяснить причину отмены и убедиться в том, что у больного не наблюдалось симптомов гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, то лечение препаратом Зиаген или другим препаратом, содержащим абакавир (таким как Кивекса, Тризивир), запрещено.

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 Зиаген или другим абакавир-содержащим препаратом (таким как Кивекса, Тризивир) у этих больных не рекомендуется. Однако, если в таких случаях вопрос о повторном назначении абакавира решается положительно, то лечение им проводят только при непосредственном медицинском наблюдении.

Реакция гиперчувствительности отмечается, хотя и крайне редко, даже при возобновлении лечения абакавир-содержащим препаратом у пациентов, у которых симптомы этой реакции ранее не наблюдались, и перерыв в приеме препарата, содержащего абакавир, 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 рекомендуется проводить до повторного назначения абакавира у пациентов с неизвестным HLA-B\*5701-статусом, ранее хорошо переносивших терапию абакавиром. Повторное назначение абакавира 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 превышает все возможные риски.

#### *Необходимая информация для пациентов*

Врач, назначающий препарат, **должен ознакомить** пациента со следующей информацией о реакции гиперчувствительности:

— пациент должен быть осведомлен о возможности появления угрожающих жизни симптомов гиперчувствительности и риске летального исхода, 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 развиваться 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 должны быть предупреждены о недопустимости возобновления применения препарата Зиаген или других препаратов, содержащих абакавир (таких как Кивекса, Тризивир), вне зависимости от HLA-B\*5701-статуса;

— во избежание повторного применения препарата Зиаген пациентами, перенесшими реакцию гиперчувствительности, им рекомендуется вернуть оставшиеся таблетки препарата Зиаген или раствор препарата Зиаген для приема внутрь врачу;

— пациенты, по какой-либо причине прервавшие лечение препаратом Зиаген (особенно в связи с возможными нежелательными реакциями или осложнениями лечения), перед возобновлением приема препарата должны обратиться к лечащему врачу.



Каждому пациенту напоминают о необходимости ознакомления с вложенной в упаковку препарата Зиаген предупредительной карточкой. Кроме того, пациентам напоминают о том, что предупредительную карточку необходимо вынуть из упаковки и постоянно носить с собой.

*Предупредительная карточка для пациента*

**Внимание!****Зиаген, таблетки, покрытые пленочной оболочкой****Всегда носите с собой эту карточку**

Поскольку Зиаген содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих Зиаген, может развиваться реакция гиперчувствительности (серьезная аллергическая реакция), нередко угрожающая жизни, если не отменить препарат.

**НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К СВОЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ за консультацией по поводу возможности дальнейшего приема препарата Зиаген в случае, если:**

**1) у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ**

**2) у Вас появился один или более из перечисленных ниже симптомов:**

- лихорадка;
- одышка, боли в горле или кашель;
- тошнота или рвота, боль в животе, диарея;
- повышенная утомляемость, болевые ощущения или общее недомогание.

Если Вы прекратили прием препарата Зиаген в результате этой реакции, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ** Зиаген или любой другой препарат, содержащий абакавир (Тризивир, Кивекса), так как это немедленно может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти.

**Лактоацидоз, гепатомегалия и жировая дистрофия печени**

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, гепатомегалии и жировой дистрофии печени, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин, принимаемых как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

Симптомы, указывающие на лактоацидоз, включают общую слабость, снижение аппетита, быстрое похудание неясной этиологии, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ).

Применение препарата Зиаген и других абакавир-содержащих препаратов у любого пациента требует осторожности, особенно при наличии факторов риска поражения печени. При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или гепатотоксичности (может проявляться гепатомегалией и жировой дистрофией печени даже в отсутствие выраженного повышения активности аминотрансфераз) лечение препаратом Зиаген необходимо прекратить.

**Перераспределение подкожно-жировой клетчатки**

Комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться развитием одного или нескольких из перечисленных симптомов: ожирением, перераспределением подкожного жира с отложением его на туловище, шее ("горб буйвола"), значительным уменьшением подкожного жирового слоя на конечностях и лице, гинекомастией, повышением концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови.

Все эти симптомы относятся к проявлениям липодистрофии. Один или несколько из этих симптомов могут возникать при лечении любыми ингибиторами протеазы ВИЧ и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Однако риск этих нежелательных реакций зависит от применяемого препарата. Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль. Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны.

При клиническом обследовании больных необходимо обращать внимание на перераспределение подкожно-жировой клетчатки. Лабораторное обследование должно включать определение концентрации липидов в сыворотке и концентрации глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

**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 jirovecii* (ранее *P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

### **Оппортунистические инфекции**

Применение препарата Зиаген 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 ВИЧ-инфекции**

Проведение антиретровирусной терапии, в том числе препаратом Зиаген, не исключает возможности передачи ВИЧ половым путем или при контакте с инфицированной кровью и поэтому не отменяет необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

### **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, не наблюдалось повышения риска инфаркта миокарда, связанного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, неизвестны. В общем, доступные данные, полученные из когортных наблюдений и контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь между терапией 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 минимизации всех модифицируемых факторов риска (таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и курение).

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Данных о влиянии абакавира на способность управлять автотранспортом и обращаться с механизмами не имеется.

### **При нарушениях функции почек**

**Пациентам с нарушением функции почек** коррекции режима дозирования не требуется.

### **При нарушениях функции печени**

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Рекомендуемая доза препарата Зиаген для **пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью)** составляет 200 мг (10 мл раствора) 2 раза в сутки. Учитывая необходимость применения меньших доз препарата Зиаген у больных с нарушениями функции печени легкой степени, для корректного дозирования препарата его назначают в виде раствора для приема внутрь. **Пациентам с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени** прием препарата Зиаген противопоказан, поскольку фармакокинетика препарата в этой популяции пациентов не изучена.

### **Применение в пожилом возрасте**

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась. При лечении пожилых пациентов необходимо учитывать более частые нарушения функции печени, почек и сердца в этом возрасте, а также сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты.

### **Применение в детском возрасте**

Препарат применяется у детей старше 3 месяцев с массой тела более 14 кг.

## **Условия хранения:**

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## **Срок годности:**

3 года.

**Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Ziagen>