

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Абакавир Канон****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Абакавир Канон**Международное непатентованное или группировочное наименование:** абакавир**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой 300 мг, содержит:

*действующее вещество:* абакавира сульфат 351,40 мг, в пересчете на абакавир 300,00 мг.*вспомогательные вещества:* карбоксиметилкрахмал натрия 35,00 мг, кремния диоксид коллоидный 7,00 мг, магния стеарат 7,00 мг, повидон К-30 28,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 284,40 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 7,20 мг;*состав пленочной оболочки:* Опадрай II 32F220031 желтый 22,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,16 мг, лактозы моногидрат 5,28 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 2,64 мг, титана диоксид 4,62 мг, тальк 2,20 мг, краситель железа оксид желтый 1,10 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой 600,00 мг, содержит:

*действующее вещество:* абакавира сульфат 702,80 мг, в пересчете на абакавир 600,00 мг.*вспомогательные вещества:* карбоксиметилкрахмал натрия 58,00 мг, кремния диоксид коллоидный 11,00 мг, магния стеарат 11,00 мг, повидон К-30 46,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 379,00 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 12,20 мг;*состав пленочной оболочки:* Опадрай II 32F220031 желтый 38,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 10,46 мг, лактозы моногидрат 9,12 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 4,56 мг, титана диоксид 7,98 мг, тальк 3,80, краситель железа оксид желтый 1,90 мг.**Описание**

Таблетки овальные двояковыпуклые, с риской, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе – белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.**Код АТХ:** J05AF06

## Фармакологические свойства:

### Фармакодинамика

#### Механизм действия

Абакавир является нуклеозидным аналогом - ингибитором обратной транскриптазы. Это мощный селективный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму карбовир-5'-трифосфат (карбовир-ТФ). По данным исследований *in vitro*, механизм действия абакавира в отношении ВИЧ заключается в ингибировании фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи и остановке цикла репликации вируса. Не наблюдался антагонизм противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинации с НИОТ диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы ВИЧ (ИП ВИЧ) ампренавиром.

#### Резистентность

##### *Резистентность in vitro*

Резистентные к абакавиру изоляты ВИЧ-1 были выделены *in vitro* и связаны со специфичными генотипическими изменениями в кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность вируса к абакавиру *in vitro* развивается относительно медленно, для клинически значимого увеличения ИК50 (ингибирующая концентрация в отношении 50 % штаммов) относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации.

##### *Резистентность in vivo (пациенты, ранее не получавшие терапию)*

У изолятов вируса, полученных в базовых клинических исследованиях у большинства пациентов с вирусологической неэффективностью режима терапии, содержащего абакавир, было продемонстрировано либо отсутствие изменений показателей относительно исходного значения, связанных с применением НИОТ (45%), либо селекция только мутации M184V или M184I (45%). Общая частота селекции M184V или M184I была высокой (54%), реже происходила селекция L74V (5%), K65R (1 %) и Y115F (1%). Было установлено, что при включении зидовудина в режим терапии снижается частота селекции L74V и K65R в присутствии абакавира (с зидовудином: 0/40, без зидовудина: 15/192, 8%).

Селекция тимидин-аналоговых мутаций (ТАМ) может происходить в случаях, когда аналоги тимидина сочетаются с абакавиром. В мета-анализе результатов шести клинических исследований селекция ТАМ отсутствовала при режимах терапии,

содержащих абакавир без зидовудина (0/127), но происходила при режимах терапии, содержащих абакавир и аналог тимидина - зидовудин (22/86, 26%).

*Резистентность in vivo (пациенты, ранее получавшие терапию)*

Клинически значимое снижение чувствительности к абакавиру было продемонстрировано в клинических изолятах пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, ранее получавших терапию другими нуклеозидными ингибиторами и обладающих резистентностью к ним. В мета-анализе результатов пяти клинических исследований, в которых абакавир был добавлен в режим терапии для усиления ее действия, из 166 пациентов у 123 (74%) была выявлена мутация M184V/I, у 50 (30%) была выявлена T215Y/F, у 45 (27%) была выявлена M41L, у 30 (18%) была выявлена K70R и у 25 (15%) была выявлена D67N. Мутация K65R отсутствовала, мутации L74V и Y115F встречались нечасто ( $\leq 3\%$ ). Моделирование прогностических значений для генотипа с помощью логистической регрессии (с учетом исходного содержания РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вРНК), количества CD4+ клеток, количества и продолжительности предшествующих антиретровирусных терапий), показало, что наличие 3 или более мутаций резистентности к НИОТ было связано с ухудшением ответа на терапию на 4 неделе ( $p = 0,015$ ) или развитием 4 или более мутаций на 24 неделе ( $p \leq 0,012$ ). Кроме того, комплекс инсерционных мутаций в кодоне 69 или мутация Q151M, которая, как правило, встречается в сочетании с A62V, V75I, F77L и F116Y, приводят к развитию высокой резистентности к абакавиру.

*Фенотипическая резистентность и перекрестная резистентность*

Для развития фенотипической резистентности к абакавиру необходимо наличие мутации M184V в сочетании, по крайней мере, с еще одной мутацией резистентности к абакавиру, либо мутация M184V в сочетании с несколькими ТАМ. Развитие фенотипической перекрестной резистентности к другим НИОТ при наличии только мутации M184V или только мутации M184I ограничено. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир сохраняют антиретровирусную активность в отношении таких вариантов ВИЧ-1. Наличие мутации M184V с K65R приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром, тенофовиром, диданозином и ламивудином. Наличие мутации M184V с L74V приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром, диданозином и ламивудином. Наличие мутации M184V с Y115F приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином. Для обеспечения надлежащего

применения абакавира можно руководствоваться рекомендуемыми в настоящее время методами интерпретации имеющихся мутаций резистентности.

Перекрестная резистентность между абакавиром и антиретровирусными препаратами других классов (например, ИП или ННИОТ) маловероятна.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Абакавир быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83%. Среднее время достижения максимальной сывороточной концентрации ( $T_{max}$ ) при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1,5 ч, а в виде раствора - около 1 ч.

Не было отмечено отличий площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для абакавира в форме таблеток и раствора. При приеме абакавира внутрь в форме таблеток в дозе 300 мг два раза в сутки средняя максимальная равновесная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляла 3,00 мкг/мл, а средняя AUC в течение 12-часового интервала между приемами препарата составляла 6,02 мкг<sup>х</sup>ч/мл (суточная AUC составила примерно 12,0 мкг<sup>х</sup>ч/мл). Значение  $C_{max}$  при применении раствора для приема внутрь было немного выше, чем при применении таблеток. После однократного применения абакавира в форме таблеток в дозе 600 мг средняя  $C_{max}$  абакавира составляла около 4,26 мкг/мл, а средняя  $AUC_{\infty}$  составляла 11,95 мкг<sup>х</sup>ч/мл.

Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает  $C_{max}$ , но не влияет на общую концентрацию в плазме крови (AUC). Поэтому абакавир можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Не ожидается, что прием измельченной таблетки с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости повлияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на его клиническую эффективность. Это заключение основано на физико-химических и фармакокинетических параметрах действующего вещества и растворимости *in vitro* таблеток абакавира в воде при условии, что пациент измельчает и добавляет в пищу или жидкость 100% таблетки и принимает немедленно.

### *Распределение*

При внутривенном введении кажущийся объем распределения абакавира составляет около 0,8 л/кг, что указывает на то, что абакавир свободно проникает в ткани организма.

Исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при этом отношение AUC абакавира в СМЖ к AUC абакавира в плазме крови составляет 30-44%. В фармакокинетическом исследовании фазы I изучалось проникновение абакавира в СМЖ после применения в дозе

300 мг два раза в сутки. Средняя концентрация абакавира в СМЖ достигалась через 1,5 ч после приема и составляла 0,14 мкг/мл. В другом фармакокинетическом исследовании при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки его концентрация в СМЖ со временем повышалась от примерно 0,13 мкг/мл через 0,5-1 ч после приема до примерно 0,74 мкг/мл через 3-4 ч после приема.

Хотя максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 ч, наблюдаемые значения в 9 раз превышают  $IC_{50}$  абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л.

В исследованиях связывания с белками плазмы крови *in vitro* установлено, что в терапевтических концентрациях абакавир незначительно или умеренно (примерно на 49%) связывается с белками плазмы крови человека. Это указывает на низкую вероятность лекарственных взаимодействий, связанных с вытеснением препаратов из связи с белками плазмы крови.

#### *Метаболизм*

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 2% введенной дозы выводится 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, что составляет около 66% от введенной дозы препарата. Указанные метаболиты экскретируются почками.

#### *Выведение*

Средний период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. После многократного приема абакавира внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки не наблюдается значимая кумуляция препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83% введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизменном виде, а оставшееся количество выводится через кишечник.

#### *Особые группы пациентов*

##### Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается при применении у детей в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток. Было показано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова при применении обеих лекарственных форм в одинаковых дозах. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови сходна с таковой у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток для приема внутрь в

соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови выше, чем у детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг. Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием один раз в сутки эквивалентен по показателю  $AUC_{0-24}$  приему такой же общей суточной дозы препарата, разделенной на два раза в сутки при применении абакавира как в форме раствора для приема внутрь, так и в форме таблеток. Отсутствуют достаточные данные по безопасности для рекомендации применения абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что при применении у новорожденных в возрасте до 30 дней в дозе 2 мг/кг наблюдаются сходные или более высокие значения AUC по сравнению с применением дозы 8 мг/кг у детей старшего возраста.

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир метаболизируется главным образом в печени, около 2% его выводится почками в неизменном виде. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Следовательно, у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

#### Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении AUC абакавира в среднем в 1,89 раза и увеличении периода полувыведения абакавира в 1,58 раза. Нарушение функции печени не влияет на значения AUC метаболитов абакавира, однако скорость их образования и выведения при этом снижается.

Для достижения экспозиции, соответствующей терапевтическому диапазону при применении препарата пациентами без заболеваний печени, пациентам с нарушением функции печени легкой степени следует принимать абакавир в дозе 200 мг два раза в сутки. Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, поэтому применение абакавира у этих групп пациентов не рекомендуется.

### **Показания к применению**

Абакавир Канон показан к применению у взрослых и детей с массой тела от 14 кг для лечения ВИЧ-инфекции (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к абакавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- Дети с массой тела менее 14 кг (для данной лекарственной формы);
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования;
- Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования;
- Период грудного вскармливания;
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Применение абакавира во время беременности и после родов оценивали по данным Реестра применения антиретровирусных препаратов во время беременности более чем у 2000 женщин. Данные, доступные в Реестре применения антиретровирусных препаратов во время беременности, не указывают на увеличение риска развития основных врожденных пороков развития, связанных с применением абакавира, по сравнению с частотой пороков развития в группе сравнения. Однако надлежащие и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин отсутствуют, безопасность применения абакавира у женщин во время беременности до настоящего времени не установлена. Имеются данные о влиянии абакавира в репродуктивных исследованиях на животных. При необходимости применения препарата Абакавир Канон во время беременности следует оценить соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода. Имеются данные о незначительном транзитном повышении концентрации лактата в плазме крови новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали НИОТ. 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 (например, увеличение тонуса мышц) у новорожденных, хотя причинно-следственная связь этих нарушений с приемом НИОТ 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.

#### *Период грудного вскармливания*

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку абакавир, его метаболиты и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

#### **Способ применения и дозы**

Препарат Абакавир Канон принимается внутрь независимо от приема пищи. Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Для обеспечения точности дозирования препарата таблетку рекомендуется проглатывать полностью без деления, однако в качестве альтернативы допускается деление и измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

#### *Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг*

Рекомендуемая доза препарата Абакавир Канон — 600 мг/сутки. Препарат назначают в дозе 300 мг (1 таблетка 300 мг или ½ таблетки 600 мг, разломить точно по риску) 2 раза в сутки или 600 мг (2 таблетки 300 мг или 1 таблетка 600 мг) 1 раз в сутки.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы препарата не требуется. Применение препарата Абакавир Канон не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Для лечения пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) следует применять абакавир в другой лекарственной форме, которая может обеспечить уменьшение дозы. Данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени отсутствуют. Таким образом, применение абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени противопоказано.

#### Дети

##### *Дети с массой тела от 14 до 20 кг*

Рекомендуемая суточная доза составляет 300 мг в сутки: 150 мг два раза в сутки или 300 мг один раз в сутки.



*Дети с массой тела до 14 кг*

Безопасность и эффективность абакавира у детей с массой тела до 14 кг на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе «Фармакокинетика», однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

*Дети с массой тела от 20 до 25 кг*

Рекомендуемая доза составляет 450 мг в сутки: 150 мг утром и 300 мг вечером или 450 мг 1 раз в сутки.

*Дети с массой тела более 25 кг*

Режим дозирования у детей с массой тела более 25 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

**Побочное действие**

Для многих зарегистрированных нежелательных реакций остается неясным, связано ли их развитие с применением абакавира либо широкого спектра лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются проявлением основного заболевания.

Многие из перечисленных ниже нежелательных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь) часто развиваются как проявления реакции гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование пациента на наличие РГЧ. Если препарат Абакавир Канон был отменен в связи с появлением любого из вышеперечисленных симптомов, и принято решение возобновить терапию этим препаратом, ее лечение следует начинать только под непосредственным медицинским наблюдением.

Были зарегистрированы очень редкие случаи полиморфной эксудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, в которых нельзя было исключить РГЧ к абакавиру. В таких случаях необходимо прекратить прием лекарственных препаратов, содержащих абакавир, без возможности возобновления.

Большинство приведенных ниже нежелательных реакций не являются ограничивающими лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Часто: потеря аппетита, гиперлактатемия.

Редко: лактоацидоз.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: головная боль.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота, рвота, диарея.

Редко: панкреатит (причинно-следственная связь с применением абакавира не установлена).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Часто: сыпь (при отсутствии системных проявлений).

Очень редко: полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса- Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Часто: лихорадка, сонливость, утомляемость.

В контролируемых клинических исследованиях изменение лабораторных показателей при лечении абакавиром наблюдалось нечасто, как и в контрольной группе пациентов, не получавших препарат.

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, иногда с летальным исходом, обычно сопровождавшегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, вследствие терапии аналогами нуклеозидов.

***Описание отдельных нежелательных реакций***

*Гиперчувствительность*

Реакция гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру была определена как общая нежелательная реакция при лечении препаратами, содержащими абакавир. Признаки и симптомы РГЧ приведены ниже. Данные признаки и симптомы были выявлены во время клинических исследований или при пострегистрационном наблюдении.

Симптомы и признаки, зарегистрированные **не менее чем у 10% пациентов** с РГЧ, выделены полужирным шрифтом.

Практически у всех пациентов с РГЧ развиваются лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции также могут протекать без сыпи или лихорадки. Другие основные симптомы включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы или конституциональные симптомы, такие как сонливость и недомогание.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

**сыпь** (обычно макулопапулезная или уртикарная).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

**тошнота, рвота, диарея, боль в животе**, изъязвление слизистой оболочки рта.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

**одышка, кашель**, боль в горле, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная

недостаточность.

*Нарушения со стороны нервной системы/психики*

**головная боль**, парестезия.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

лимфопения.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

**повышение биохимических показателей функции печени**, гепатит, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

**миалгия**, редко миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

**лихорадка, утомляемость, недомогание**, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

Возобновление приема препарата Абакавир Канон после РГЧ на абакавир приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. Иногда реакции также возникали при возобновлении терапии абакавиром после его отмены, вызванной появлением одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше), и в очень редких случаях реакции наблюдались при возобновлении применения абакавира пациентами, у которых до его отмены не отмечалось никаких симптомов РГЧ (т.е. у пациентов, которых ранее считали переносящими терапию абакавиром).

*Метаболические параметры*

Масса тела, концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии.

Применение комбинированной антиретровирусной терапии сопровождалось метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

*Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне

восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

#### *Остеонекроз*

Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этого явления неизвестна.

#### *Дети*

Данные по безопасности, подтверждающие однократное дозирование абакавира у детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, были получены в исследовании ARROW (COL105677), в котором 669 детей, инфицированных ВИЧ-1, получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. Не было выявлено никаких дополнительных проблем в отношении безопасности у детей, принимавших абакавир один или два раза в сутки, по сравнению со взрослыми.

Подробную информацию о клиническом ведении в случае подозрения на РГЧ к абакавиру см. в разделе «Особые указания».

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

В клинических исследованиях не было выявлено нежелательных реакций при применении абакавира 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 за пациентом устанавливают наблюдение для выявления симптомов отравления и своевременного начала лечения. При необходимости проводят симптоматическое лечение. Эффективность перитонеального диализа и гемодиализа для удаления абакавира неизвестна.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследования *in vitro* и анализ основных известных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами маловероятно. Абакавир характеризуется отсутствием способности к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P<sub>450</sub>. В исследованиях *in vitro* также показано, что абакавир не вступает во взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы ВИЧ и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов

системы цитохрома P<sub>450</sub>, маловероятно. Клинические исследования показали отсутствие клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином. Мощные индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, при их воздействии на УДФ-глюкуронилтрансферазу могут незначительно уменьшать концентрацию абакавира в плазме крови.

#### ***Влияние абакавира на фармакокинетику других веществ***

*In vitro* абакавир демонстрирует отсутствие или слабую способность к ингибированию белков-переносчиков лекарственных препаратов: транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (Р-gp); и минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экстружии лекарственных препаратов и токсинов 2-К (MATE2-K). Таким образом, не ожидается, что абакавир будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих белков-переносчиков.

Абакавир является ингибитором белка MATE1 *in vitro*, однако обладает слабой способностью влиять на концентрации субстратов белка MATE1 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 600 мг).

#### ***Влияние других веществ на фармакокинетику абакавира***

*In vitro* абакавир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, ассоциированного с множественной лекарственной резистентностью белка 2 (MRP2) или MRP4, поэтому не ожидается, что лекарственные препараты, которые влияют на активность данных переносчиков, будут влиять на концентрации абакавира в плазме крови.

Несмотря на то, что *in vitro* абакавир является субстратом BCRP и Р-gp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами Р-gp и BCRP).

#### ***Лекарственные взаимодействия, связанные с абакавиром***

##### ***Этанол***

При совместном применении этанол оказывает влияние на метаболизм абакавира, приводя к увеличению AUC абакавира примерно на 41%. Учитывая профиль безопасности абакавира, эти результаты не считаются клинически значимыми. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

##### ***Метадон***

По данным фармакокинетического исследования при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки совместно с метадоном отмечалось снижение  $C_{\max}$  абакавира на 35% и задержка  $t_{\max}$  на 1 ч, однако AUC не изменялась. Изменения фармакокинетики абакавира не считаются клинически значимыми. В данном исследовании абакавир повышал средний системный клиренс метадона на 22%. Это изменение не считается клинически значимым у большинства пациентов, однако в некоторых случаях может возникать необходимость в коррекции дозы метадона. Вследствие этого пациенты, получающие лечение метадоном и абакавиром, должны находиться под наблюдением в связи с возможностью развития синдрома отмены, проявляющегося при снижении дозировки.

#### *Ретиноиды*

Ретиноидные соединения, такие как изотретиноин, выводятся с участием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, однако до настоящего времени не изучалось.

#### **Особые указания**

##### Гиперчувствительность

Применение препарата Абакавир Канон связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующейся появлением лихорадки и/или сыпи и другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. РГЧ могут угрожать жизни и в редких случаях приводить к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск развития РГЧ при применении препарата Абакавир Канон значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B\*5701. Вместе с тем, РГЧ к абакавиру наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.

*Следует придерживаться следующих правил:*

- Статус в отношении аллеля HLA-B\*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии препаратом Абакавир Канон.
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Абакавир Канон у пациентов с положительным статусом в отношении аллеля HLA-B\*5701 или у пациентов с отрицательным статусом в отношении HLA-B\*5701, у которых ранее была заподозрена РГЧ к абакавиру во время применения абакавир-содержащего лекарственного препарата.
- При подозрении на РГЧ терапия препаратом Абакавир Канон должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B\*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Абакавир Канон после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.

- После прекращения лечения препаратом Абакавир Канон по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Абакавир Канон или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.**
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ, как правило, протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть.
- Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости передачи остатков препарата Абакавир Канон лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.

#### *Клиническая картина РГЧ к абакавиру*

РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции – 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут развиваться в любой момент времени проведения терапии.**

Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь как часть синдрома. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита.**

При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, эти симптомы исчезают после прекращения приема абакавира.

В редких случаях у пациентов, прекративших прием абакавира по иным причинам, чем симптомы РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов следует проводить только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

#### Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

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

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются общая слабость, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря массы тела, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лактоацидоз характеризуется высокой смертностью и может развиваться на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности.

Лактоацидоз, как правило, развивался спустя несколько месяцев терапии.

Необходимо прекратить терапию аналогами нуклеозидов в случае симптоматических проявлений гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирования гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Абакавир Канон у любых пациентов (в особенности женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение некоторых лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, которые получают лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют тщательного наблюдения.

При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (в том числе гепатомегалии и стеатоза, даже в отсутствие значительного повышения активности трансаминаз) лечение препаратом Абакавир Канон необходимо приостановить.

#### Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Данные нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (повышенный тонус мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с



выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

#### Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

#### Панкреатит

Были зафиксированы случаи панкреатита, хотя причинно-следственная связь с применением абакавира точно не установлена.

#### Терапия, содержащая три НИОТ

У пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки (>100 000 копий/мл) назначение трехкомпонентной комбинации, содержащей абакавир, ламивудин и зидовудин, требует особого рассмотрения.

Были получены сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и возникновении резистентности на ранних стадиях, когда в качестве режима терапии один раз в сутки применяли комбинацию абакавира с тенофовира дизопроксил фумаратом и ламивудином.

#### Заболевания печени

Эффективность и безопасность препарата Абакавир Канон не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Абакавир Канон противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

У пациентов с изначально присутствующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений со стороны функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения при наличии признаков ухудшения заболевания печени у таких

пациентов.

#### Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С

Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует обратиться к соответствующим инструкциям по применению данных лекарственных препаратов.

#### Заболевания почек

Препарат Абакавир Канон не должен назначаться пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью.

#### Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

#### Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

#### Оппортунистические инфекции

Применение препарата Абакавир Канон или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других

осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

### Передача ВИЧ-инфекции

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключить этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ.

### Инфаркт миокарда

В нескольких наблюдательных эпидемиологических исследованиях сообщалось о взаимосвязи между применением абакавира и риском развития инфаркта миокарда. Мета-анализ данных, полученных в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, не показал повышение риска развития инфаркта миокарда при применении абакавира. До настоящего момента не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное повышение риска. В целом, доступные данные, полученные в наблюдательных исследованиях и в контролируемых клинических исследованиях, несколько противоречивы, и таким образом, не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. При назначении препарата Абакавир Канон следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия).

**Предупредительная карточка с информацией для пациентов о реакции гиперчувствительности находится в упаковке.**

## **ВНИМАНИЮ ПАЦИЕНТА**

### **Абакавир Канон (абакавир)**

**Во время лечения препаратом Абакавир Канон пациентам следует постоянно иметь при себе эту карточку.**

У некоторых пациентов, принимающих абакавир, могут развиваться реакции гиперчувствительности (РГЧ), которые могут угрожать жизни пациентов, если лечение абакавиром не отменено.

**НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К ВРАЧУ** при появлении следующих симптомов:

- лихорадка и/или сыпь;
- одышка, кашель, боль в горле;
- тошнота, рвота, диарея, боль в животе;
- головная боль;
- боль в мышцах, боль и скованность в суставах или трудности при движении;

- утомляемость, недомогание, отеки, артериальная гипотензия, конъюнктивит.

При подозрении на РГЧ терапия препаратом Абакавир Канон должна быть немедленно прекращена. Задержка прекращения терапии препаратом Абакавир Канон после возникновения РГЧ может привести к угрожающей жизни реакции.

Возобновление применения препарата Абакавир Канон, после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов, которые могут включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. Повторная РГЧ обычно протекает более тяжело, чем первая.

Если РГЧ не может быть исключена, нельзя возобновлять применение препарата Абакавир Канон или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.

#### **Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами**

Нет данных, подтверждающих влияние абакавира на способность заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания. Тем не менее, пациентов следует информировать о возможном развитии таких нежелательных реакций, как повышенная утомляемость, в процессе лечения абакавиром. Следует рекомендовать им соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг и 600 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90, 120 таблеток (дозировка 300 мг) или по 30, 60, 90 таблеток (дозировка 600 мг) в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена.

По 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению и предупредительной карточкой помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7(495) 797-96-63.

Электронный адрес: [safety@canonpharma.ru](mailto:safety@canonpharma.ru)

*Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru) в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».*

**Производитель**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7(495) 797-96-63.

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

*Производство готовой лекарственной формы:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

*Первичная упаковка*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

*Вторичная (потребительская) упаковка:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

*Выпускающий контроль качества:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.