

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**АБАКАВІР ЛАМІВУДИН**  
(ABACAVIR LAMIVUDINE)

**Склад:**

*діючі речовини:* абакавір (у формі сульфату), ламівудин;  
1 таблетка містить абакавіру (у формі абакавіру сульфату) 60 мг, ламівудину 30 мг;  
*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, оболонка Opadry orange YS-1-13065-A: гіпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол (Е 1521), полісорбат (Е 433), жовтий захід FCF (Е 110).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, оранжевого кольору, овальної форми, двоопуклі, з написом «Н» з одного боку, з рискою та написами «А» і «9», розділеними рискою – з іншого.

**Фармакотерапевтична група.**

Противірусні препарати для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації. Ламівудин та абакавір.  
**Код АТХ J05A R02.**

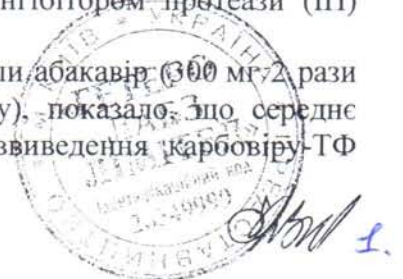
**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Абакавір та ламівудин належать до групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази та є потужними селективними інгібіторами ВІЛ-1 та ВІЛ-2. Абакавір та ламівудин послідовно метаболізуються під дією внутрішньоклітинних кіназ до відповідних трифосфатів (ТФ), що виступають як активні метаболіти. Ламівудин-ТФ та карбовір-ТФ (активний трифосфат абакавіру), виступають як субстрат та є конкурентними інгібіторами зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ. Проте основна противірусна дія препаратів зумовлена вбудовуванням монофосфату в ланцюжок ДНК, що у результаті розривається. Трифосфати абакавіру та ламівудину мають значно меншу спорідненість з ДНК-полімеразами клітин хазяїна.

Не встановлено антагоністичної дії при сумісному застосуванні *in vitro* ламівудину та інших протиретровірусних лікарських засобів (речовини, які досліджувалися: диданозин, невірапін та зидовудин). В дослідженнях *in vitro* противірусна дія абакавіру не була антагоністичною при сумісному застосуванні з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) диданозином, емтрицитабіном, ставудином, тенофовіром або зидовудином, ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) невірапіном або інгібітором протеази (ІП) ампренавіром.

Дослідження, під час якого 20 ВІЛ-інфікованих пацієнтів приймали абакавір (300 мг 2 рази на добу щоденно та 1 раз за 24 години до проведення аналізу), показали, що середнє геометричне термінального внутрішньоклітинного періоду напіввиведення карбовіру-ТФ



при рівноважному стані становить 20,6 години. При цьому середнє геометричне періоду напіввиведення абакавіру з плазми крові у даному дослідженні становило 2,6 години. Подібні показники внутрішньоклітинної фармакокінетики очікуються при прийомі абакавіру за схемою: 600 мг 1 раз на добу щоденно. У пацієнтів, які приймали ламівудин 300 мг 1 раз на добу щоденно, термінальний внутрішньоклітинний період напіввиведення ламівудину-ТФ збільшився з 16 до 19 годин, а період напіввиведення ламівудину з плазми крові збільшився з 5 до 7 годин. Ці результати підтверджуються даними, отриманими при прийомі 300 мг ламівудину та 600 мг абакавіру 1 раз на добу щоденно (ефективність даної комбінації при прийомі препаратів 1 раз на добу щоденно була підтверджена також під час опорного клінічного дослідження CNA30021). Резистентність ВІЛ-1 до ламівудину зумовлена мутацією в кодоні М184V, який розташований близько до активного центру вірусної ЗТ. Даний варіант спостерігається і в умовах *in vitro*, і у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, до котрих застосовувалася антиретровірусна терапія, що включала ламівудин. При мутації в кодоні М184V значно знижується сприйнятливість до ламівудину та зменшується реплікаційна смність вірусу *in vitro*. Дослідження *in vitro* показують, що резистентні до зидовудину ізоляти вірусу можуть ставати сприйнятливими до дії препарату при виникненні резистентності до дії ламівудину. Проте клінічне значення подібних змін до даного часу достеменно не встановлено.

Абакавір-резистентні ізоляти ВІЛ-1 були відібрані за умов *in vitro*. Вони мають особливі генотипні зміни в кодонах, близьких до ЗТ (кодони М184V, К65R, L74V та Y115F). Резистентність вірусу до абакавіру *in vitro* та *in vivo* відносно повільно розвивається, необхідне виникнення множинних мутацій для досягнення восьмикратного, порівняно з «диким» вірусом, збільшення половини інгібуючої концентрації (IC50), котра може мати клінічне значення. Резистентні до абакавіру ізоляти також можуть мати знижену чутливість до ламівудину, залцитабіну, тенофовіру, емтрицитабіну та/або диданозину, проте залишаються чутливими до зидовудину та ставудину.

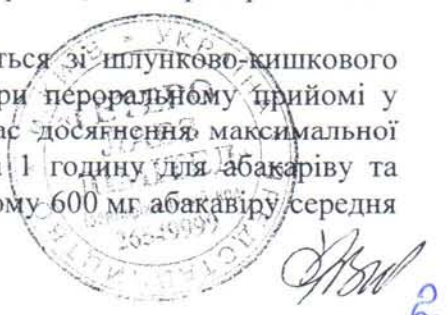
Розвиток перехресної резистентності між абакавіром та ламівудином і антиретровірусними препаратами інших класів (наприклад: інгібіторами протеаз [ІП] та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази [НІЗТ]) малоімовірний. Було відзначено зниження сприйнятливості до абакавіру клінічних ізолятів, отриманих у пацієнтів з неконтрольованою реплікацією вірусу, які раніше приймали інші нуклеозидні інгібітори та у яких була виявлена резистентність до препаратів даного класу.

Наявність сприйнятливості до абакавіру клінічних ізолятів з трьома та більше мутаціями, що пов'язані з НІЗТ, малоімовірна. Перехресна резистентність, зумовлена М184V ЗТ, обмежується нуклеозидними інгібіторами. Зидовудин, ставудин, абакавір та тенофовір зберігають свою антиретровірусну активність у відношенні ламівудин-резистентного ВІЛ-1, що несе лише М184V мутацію.

#### Фармакокінетика.

Було доведено, що абакавір/ламівудин таблетки, як фіксована дозована комбінація, біоеквівалентна абакавіру та ламівудину, що застосовуються в якості монопрепаратів. Це підтверджено даними порівняльного дослідження біоеквівалентності, під час якого здорові піддослідні (n=30) один раз приймали абакавір/ламівудин таблетки (натще) або 2 таблетки по 300 мг абакавіру та 2 таблетки по 150 мг ламівудину (натще), або абакавір/ламівудин таблетки після прийому їжі, яка містила велику кількість жирів. При прийомі натще не було виявлено значної відмінності в ступені всмоктування (площа під кривою [AUC] «концентрація в плазмі/час») та максимальній піковій концентрації (C<sub>max</sub>) кожного з компонентів. Також не було виявлено клінічно значущої залежності прийому абакавір/ламівудин таблеток від прийому їжі, що свідчить про те, що препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

**Абсорбція:** абакавір та ламівудин швидко та добре всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність абакавіру та ламівудину при пероральному прийомі у дорослих становить 83 % та 80-85 % відповідно. Середній час досягнення максимальної концентрації у сироватці крові (t<sub>max</sub>) становить 1,5 години та 1 годину для абакавіру та ламівудину відповідно. Після одноразового перорального прийому 600 мг абакавіру середня



$C_{\max}$  становить 4,26 мкг/мл, а середня  $ADC_{\infty}$  – 11,95 мкг-год/мл. Після багаторазового перорального прийому ламівудину 300 мг 1 раз на добу протягом 7 днів середня рівноважна  $C_{\max}$  становить 2,04 мкг/мл, а середня  $AUC_{24}$  – 8,87 мкг-год/мл.

*Розподіл:* дослідження показали, що при внутрішньовенному введенні середній об'єм розподілу абакавіру та ламівудину становить 0,8 та 1,3 л/кг відповідно. *In vitro* вивчення зв'язування з білками плазми показало, що при введенні у терапевтичних концентраціях абакавір погано або помірно (~49 %) зв'язується з білками плазми крові людини. Ламівудин демонструє лінійну зміну фармакокінетичних показників при застосуванні терапевтичних доз та погано зв'язується з білками плазми крові (менше 36 %). Це вказує на низьку імовірність взаємодії з іншими лікарськими препаратами за рахунок витіснення зі зв'язку з білками плазми крові.

Найвні дані свідчать про те, що абакавір та ламівудин проникають у центральну нервову систему (ЦНС) та потрапляють у спинномозкову рідину (СМР). Дослідження показали, що співвідношення  $AUC$  для СМР та плазми крові становить від 30 до 44 %. Значення пікової концентрації у 9 разів перевищують  $IC_{50}$  абакавір, яка становить 0,08 мікрограм/мл або 0,26 мкмоль при прийомі препарату в дозі 600 мг 2 рази на добу. Середнє співвідношення концентрації ламівудину в СМР та сироватці крові через 2 та 4 години після перорального прийому препарату становить приблизно 12 %. Справжній ступінь проникнення ламівудину до ЦНС та його зв'язок з будь-яким клінічним ефектом невідомі.

*Метаболізм:* абакавір метаболізується головним чином у печінці, менше ніж 2 % від прийнятої дози виводиться у незмінному стані нирками. Основний шлях метаболізму у людини відбувається за допомогою алкогольдегідрогенази або шляхом глюкуронізації з утворенням 5'-карбонової кислоти та 5'-глюкуроніду, в який перетворюється приблизно 66 % прийнятої дози препарату. Вказані метаболіти виводяться із сечею.

Метаболізм ламівудину є вторинним шляхом його виведення. Ламівудин переважно виводиться у незмінному стані нирками. Імовірність метаболічних взаємодій з ламівудиним низька, оскільки у печінці метаболізується невелика частина (5-10 %) прийнятої дози препарату.

*Виведення:* середній час напіввиведення абакавіру становить приблизно 1,5 години. Суттєвої акумуляції після багаторазового перорального прийому абакавіру у дозі 300 мг 2 рази на добу не відбувається. Виведення абакавіру відбувається шляхом метаболізму в печінці з наступним виведенням метаболітів переважно із сечею. У сечі знаходиться приблизно 83 % від прийнятої дози абакавіру у незмінному стані та у вигляді метаболітів. Решта виводиться з фекаліями.

Період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин. Середній загальний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг, більшу частину якого становить нирковий кліренс (більше 70 %), який здійснюється органічною катіонною транспортною системою.

*Канцерогенез:* за даними дослідження канцерогенезу на мишах і щурах, при пероральному застосуванні абакавіру спостерігалось збільшення випадків появи злоякісних і доброякісних пухлин. Злоякісні пухлини виникали у препуційних залозах самця та залозах клітора самки, а також у печінці, сечовому міхурі, лімфатичних вузлах і під шкірою у самок щурів.

У більшості випадків ці пухлини виникали при застосуванні найвищих доз абакавіру – 330 мг/кг/добу у мишей та 600 мг/кг/добу у щурів. Ці дози еквівалентні рівню, що у 24-32 рази перевищує рівень системного розподілу препарату у людей. Винятком є розвиток пухлин у препуційних залозах, що виникають при застосуванні дози 110 мг/кг. Це у 6 разів перевищує рівень системного розподілу препарату у людей. Структурного аналогу цих залоз у людини немає. Хоча канцерогенний потенціал препарату у людини невідомий, ці дані дають можливість вважати, що потенціальна клінічна користь від застосування препарату переважає канцерогенний ризик у людини.

*Дослідження на тваринах:* при введенні абакавіру щурам та мишам протягом 2 років спостерігали легкий ступінь дегенерації міокарда. Еквівалентні системні експозиції були від 7 до 24 разів більші за очікувану системну експозицію організму людини. Не встановлено клінічної значущості цих даних.



### *Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти із печінковою недостатністю.* Дані фармакокінетики були отримані окремо для абакавіру та ламівудину. Абакавір метаболізується переважно у печінці. Фармакокінетика абакавіру вивчалася у пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності (індекс Чайлда-П'ю – 5-6). Результати показали, що AUC абакавіру у середньому зріс у 1,89 раза та період напіввиведення абакавіру – у 1,58 раза. Через значну варіабельність експозиції абакавіру дати рекомендації щодо зниження дози у пацієнтів цієї групи неможливо.

Дані, отримані для ламівудину у пацієнтів із середнім та тяжким ступенем печінкової недостатності, показали, що порушення функції печінки значною мірою не впливає на фармакокінетику.

*Пацієнти із нирковою недостатністю.* Фармакокінетичні дані отримані для абакавіру та ламівудину окремо. Абакавір первинно метаболізується печінкою, приблизно 2 % абакавіру виводиться у незмінному стані із сечею. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів із кінцевою стадією ниркової недостатності подібна до тієї, що й у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Дослідження ламівудину показали, що концентрація у плазмі крові (AUC) підвищена у пацієнтів із порушеною функцією нирок у зв'язку зі зниженням кліренсу. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв слід зменшувати дозу препарату, тому застосовують окрему фармацевтичну форму ламівудину (Епівір) для лікування цієї групи пацієнтів.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат призначається у складі комбінованої антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції у дітей та дорослих.

Перед початком лікування абакавіром скринінг на носійство алелі HLA B\*5701 повинен бути проведений у будь-якого ВІЛ-інфікованого пацієнта незалежно від його расової приналежності. Застосовувати абакавір пацієнтам, які є носіями алелі HLA B\*5701, не можна.

#### ***Протипоказання.***

Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до абакавіру, ламівудину або до будь-якої з допоміжних речовин.

Препарат протипоказаний для лікування хворих з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Спектр взаємодії препарату обумовлений спектром взаємодій абакавіру та ламівудину, що входять до його складу. За даними клінічних досліджень було показано, що клінічно значущої взаємодії між абакавіром та ламівудином немає.

Абакавір метаболізується ферментами уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази (UGT) та алкогольдегідрогеназою; одночасне введення індукторів або інгібіторів ферментів глюкоронілтрансферази або з сполуками, що виводяться за допомогою алкогольдегідрогенази, може змінити експозицію абакавіру. Ламівудин виводиться нирками. Активна ниркова секреція ламівудину в сечу здійснюється через транспорт органічних катіонів (ОКТ); спільне введення ламівудину з інгібіторами ОКТ може збільшити експозицію ламівудину.

Абакавір та ламівудин незначною мірою метаболізуються ферментами системи цитохрому P450 (наприклад: CYP 3A4, CYP 2C9 або CYP 2D6) та не мають інгібуючої або індукованої дії на ферментну систему. Тому імовірність взаємодії препарату з антиретровірусними нуклеозидними інгібіторами протеаз та іншими лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається з участю основних ферментів системи цитохрому P450 є невеликою.

Препарат не слід приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин (див. розділ «Особливості застосування»).



*Handwritten signature and the number 4.*

Нижченаведений список взаємодій у таблиці 1 не слід розглядати як вичерпний, але він є репрезентативним щодо класів, які було вивчено.

Таблиця 1. Взаємодії препаратів

Групи лікарських засобів	Взаємодія, середнє геометричне значення зміни (%) (можливий механізм)	Рекомендації щодо одночасного застосування
<b>АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ</b>		
Диданозин/абакавір	Взаємодію не досліджено	Немає необхідності в корекції дози
Диданозин/ламівудин	Взаємодію не досліджено	
Зидовудин/абакавір	Взаємодію не досліджено	
Зидовудин/ламівудин 300 мг зидовудину однократно 150 мг ламівудину однократно	Ламівудин: AUC ↔ Зидовудин: AUC ↔	
Емтрицитабін/ламівудин Залцитабін/ламівудин		Через схожість Препарат не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін та залцитабін
<b>ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/абакавір	Взаємодію не досліджено	Немає необхідності у корекції дози Препаратуу.
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/ламівудин (160 мг/800 мг 1 разу на добу протягом 5 діб/300 мг однократно)	Ламівудин: AUC ↑ 40 % Триметоприм: AUC ↔ сульфаметоксазол: AUC ↔  (інгібування ОКТ)	Коли одночасне застосування з ко-тримоксазолом є виправданим, за пацієнтами потрібно здійснювати клінічний нагляд. Одночасне застосування з високими дозами триметоприму/сульфаметоксазолу для лікування пневмоній, спричинених <i>Pneumocystis jirovercii</i> і токсоплазмозу не вивчали, його слід уникати.
<b>ПРОТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Рифампіцин/абакавір	Взаємодію не досліджено. Потенціал щодо легкого зниження концентрації абакавіру у плазмі крові через індукцію уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази.	Недостатньо даних для рекомендації корекції дози
Рифампіцин/ламівудин	Взаємодію не досліджено	
<b>ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Фенобарбітал/абакавір	Взаємодію не досліджено. Потенціал щодо легкого зниження концентрації абакавіру у плазмі крові через індукцію уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази.	Недостатньо даних для рекомендації корекції дози.
Фенобарбітал/ламівудин	Взаємодію не досліджено	



Фенітоїн/абакавір	Взаємодію не досліджено. Потенціал щодо легкого зниження концентрації абакавіру у плазмі крові через індукцію уридиндифосфат-глюкоронілтрансферази.	Недостатньо даних для рекомендації корекції дози. Контроль концентрацій фенітоїну.
Фенітоїн/ламівудин	Взаємодію не досліджено.	
<b>АНТИГІСТАМИНИ (АНТАГОНІСТИ H<sub>2</sub>-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ)</b>		
Ранітидин/абакавір	Взаємодію не досліджено.	Немає необхідності у корекції дози.
Ранітидин/ламівудин	Взаємодію не досліджено. Клінічно значуща взаємодія мало ймовірна. Тільки частина ранітидину виводиться нирковою ОКТ.	
Циметидин/абакавір	Взаємодію не досліджено.	Немає необхідності у корекції дози.
Циметидин/ламівудин	Взаємодію не досліджено. Клінічно значуща взаємодія мало ймовірна. Тільки частина циметидину виводиться нирковою ОКТ.	
<b>ЦИТОТОКСИЧНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Кладрибін/ламівудин	Взаємодію не досліджено. Ламівудин <i>in vitro</i> сприяє інгібіції внутрішньоклітинного фосфорилування кладрибіну, призводячи до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі поєднаного клінічного застосування. Деякі клінічні повідомлення також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном.	Тому поєднане застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендують.
<b>ОПІОЇДНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Метадон/ абакавір (від 40 до 90 мг 1 разу на добу протягом 14 діб /600 мг однократно, потім 600 мг 2 рази на добу протягом 14 діб)	Абакавір: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35 %  Метадон: CL/F ↑22 %	Немає необхідності у корекції дози Препаратуу. Корекція дози метадону мало ймовірна у більшості пацієнтів; іноді може знадобитися повторне титрування метадону.
Метадон/ламівудин	Взаємодія не досліджена.	
<b>РЕТИНОЇДИ</b>		
Ретиноїдні сполуки (наприклад, ізотретиноїн)/ абакавір	Взаємодію не досліджено. Можлива взаємодія з урахуванням спільного шляху елімінації за допомогою алкогольдегідрогенази.	Недостатньо даних для рекомендації корекції дози.
Ретиноїдні сполуки (наприклад, ізотретиноїн)/ ламівудин Немає досліджень взаємодії препаратів	Взаємодію не досліджено.	



ПРОТИВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Рибавірин/абакавір	Взаємодію не досліджено. Теоретично можливе зменшення внутрішньоклітинних фосфорильованих метаболітів.	Увагу слід приділяти при одночасному застосуванні обох препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).
РІЗНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Етанол/абакавір (0,7 г/кг однократно/600 мг однократно)	Абакавір: AUC ↑41 % Етанол: AUC ↔ (інгібування алкогольдегідрогенази)	Немає необхідності у корекції дози
Етанол/ламівудин	Взаємодію не досліджено	

Скорочення: ↑ = підвищення; ↓ = зниження; ↔ = немає суттєвих змін; AUC = площа під кривою концентрація-час;  $C_{max}$  = максимальна зареєстрована концентрація; CL/F = кліренс при пероральному застосуванні.

#### Діти.

Дослідження щодо взаємодії проводили тільки у дорослих.

#### **Особливості застосування.**

Цей розділ містить особливості застосування, що мають відношення як до абакавіру, так і до ламівудину. Додаткових застережень, які стосуються застосування препарату, немає.

Пацієнтам слід усвідомлювати, що лікування сучасними антиретровірусними препаратами не зменшує ризик передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом або з інфікованою кров'ю, тому вони мусять застосувати відповідні застережні засоби.

*Гіперчутливість* (також див. розділ «Побічні реакції»)

Абакавір пов'язаний з ризиком реакцій гіперчутливості (РГЧ) (див. розділ «Побічні реакції»), які характеризуються пропасницею та/або висипом з іншими симптомами, що свідчать про поліорганні ураження. РГЧ спостерігали при застосуванні абакавіру. Деякі з них можуть бути загрозливими для життя, у рідких випадках при невідповідному лікуванні – летальними.

Ризик виникнення РГЧ на абакавір є вищим у пацієнтів з позитивним статусом по алелі HLA B\*5701. Але є також повідомлення (з меншою частотою) про виникнення РГЧ на абакавір у пацієнтів, які не є носіями цієї алелі.

Тому слід дотримуватись таких рекомендацій:

- Перед початком лікування у кожного хворого на ВІЛ, незалежно від його расової приналежності, потрібно задокументувати статус по алелі HLA B\*5701.
- Ніколи не слід призначити лікування препаратом пацієнтам з позитивним статусом по алелі HLA B\*5701; а також пацієнтам з негативним статусом по алелі HLA B\*5701, у яких виявили підозру на РГЧ на абакавір при застосуванні інших лікарських засобів, що містять абакавір (наприклад, Зіаген, Тризивір, Тріумек).
- **Застосування препарату слід негайно припинити, навіть за відсутності у пацієнтів алелі HLA B\*5701, при підозрі на РГЧ.** Лікування препаратом після початку розвитку РГЧ може призвести до станів, що загрожують життю.
- Після припинення лікування препаратом через підозру на РГЧ **лікування препаратом або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір (наприклад, Зіаген, Тризивір, Тріумек), ніколи не можна поновлювати.**
- Результатом поновлення лікування абакавіром після РГЧ є швидке поновлення симптомів протягом кількох годин. Ці симптоми зазвичай є більш тяжкими, ніж первинна реакція, і можуть включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть.
- Щоб запобігти повторному прийому препарату пацієнтами з підозрою на РГЧ, такі пацієнти повинні повернути таблетки, що залишились.



- Пацієнтів потрібно проінформувати про необхідність витягнути з упаковки препарату та прочитати цю інструкцію та спеціальну «Попереджувальну карту», а також тримати останню весь час при собі.

#### Клінічні прояви РГЧ на абакавір

РГЧ на абакавір добре вивчені під час клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування. Симптоми зазвичай з'являються в перші шість тижнів від початку лікування абакавіром (у середньому через 11 діб), хоча ці реакції можуть з'являтися в будь-який час протягом лікування.

Майже всі РГЧ включають пропасницю та/або висип. Інші симптоми, які спостерігаються як частина РГЧ на абакавір, детально описані в розділі «Побічні реакції», включають респіраторні та гастроінтестинальні симптоми. Важливо знати, що такі симптоми **можуть спричинювати помилкове діагностування захворювань легенів (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентеритів замість РГЧ.**

Симптоми, пов'язані з реакцією гіперчутливості, посилюються при подовженні терапії і можуть бути загрозливими для життя. Після припинення терапії абакавіром ці симптоми зазвичай минають.

У рідкісних випадках, коли пацієнти припиняли лікування абакавіром через інші причини, не пов'язані з симптомами РГЧ, також спостерігались реакції, що були загрозливими для життя та що виникали протягом кількох годин після поновлення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Поновлення лікування абакавіром таких пацієнтів можливе лише за умови, що медична допомога буде надана вчасно у разі необхідності.

#### Лактоацидоз

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу іноді фатальні, зазвичай асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання), неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз має високу летальність та може асоціюватися з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає зазвичай після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз, лікування нуклеозидними аналогами слід припинити.

З обережністю слід призначати аналоги нуклеозидів для лікування пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та печінкового стеатозу (включаючи деякі медичні препарати та алкоголь). Особливий ризик мають пацієнти, ко-інфіковані гепатитом С, які лікуються альфа-інтерфероном та рибавірином.

Пацієнти, які мають підвищений ризик, потребують подальшого нагляду.

#### Ліподистрофія

Комбіноване антиретровірусне лікування пов'язане з перерозподілом жирової тканини (ліподистрофією) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Довготривалі наслідки вищезазначених побічних дій на даний час невідомі. Знання щодо їх механізму не є повними. Очікується наявність зв'язку між вісцеральним ліпоматозом, інгібіторами протеаз, ліпоатрофією та інгібіторами зворотної транскриптази. Більший ризик ліподистрофії пов'язаний з індивідуальними факторами, такими як літній вік пацієнта, з факторами, що пов'язані з лікарськими засобами, такими як тривалість антиретровірусної терапії та пов'язані з нею метаболічні розлади. При клінічному обстеженні слід звертати увагу на фізичні ознаки перерозподілу жирових відкладень. Увагу слід приділити контролю за рівнем ліпідів у сироватці крові та глюкози крові. Лікування порушення у розподілі ліпідів слід проводити згідно з відповідними клінічними рекомендаціями (див. розділ «Побічні реакції»).



*Handwritten signature and the number 8.*



## Панкреатит

Повідомлялося про випадки панкреатиту, але причинний зв'язок його виникнення із застосуванням ламівудину та абакавіру не з'ясований.

## Ризик вірусологічної невдачі лікування

Потрійна нуклеозидна терапія: були повідомлення про високий рівень вірусологічної невдачі лікування та появи резистентності на ранній стадії при комбінованому лікуванні абакавіром та ламівудином з тенофовіру дизопроксилу fumarатом у режимі лікування 1 раз на добу.

Ризик виникнення вірусологічної невдачі лікування при застосуванні препарату може бути вищим, ніж при застосуванні інших терапевтичних режимів.

## Захворювання печінки

Ефективність та безпека застосування препарату хворими зі значними порушеннями функції печінки не встановлена. Препарат протипоказаний для лікування пацієнтів із тяжкою та помірною печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів з уже існуючим порушенням функцій печінки, включаючи хронічний активний гепатит, зафіксоване збільшення частоти порушення функцій печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії, вказаних пацієнтів слід контролювати відповідно зі стандартною практикою. Лікаря слід розглянути рішення щодо призупинення або припинення лікування, якщо є докази погіршення захворювання печінки у таких хворих.

## Пацієнти, ко-інфіковані вірусом гепатиту В або С

Існує підвищений ризик серйозних і потенційно летальних побічних реакцій з боку печінки у пацієнтів із хронічним гепатитом В або С, які перебувають на комбінованій антиретровірусній терапії. У разі супутньої антивірусної терапії гепатиту В або С лікаря слід звернутися також до відповідних інструкцій для медичного застосування супутніх лікарських засобів.

Якщо ламівудин застосовувати одночасно для лікування ВІЛ-інфекції та гепатиту В, необхідна додаткова інформація, що стосується застосування ламівудину у лікуванні інфекції гепатиту В (слід звернутися до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять ламівудин та показані для лікування гепатиту).

Якщо припинено лікування препаратом пацієнтів, ко-інфікованих вірусом гепатиту В, необхідно періодично визначати показники функції печінки і маркери реплікації вірусу гепатиту В, оскільки в разі припинення лікування ламівудином у таких пацієнтів імовірна поява клінічних та лабораторних ознак загострення гепатиту (слід звернутися до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять ламівудин та показані для лікування гепатиту).

Оскільки абакавір та рибавірин мають однакові шляхи фосфорилування, вважається, що між цими препаратами можлива внутрішньоклітинна взаємодія, що може спричинити зменшення внутрішньоклітинних фосфорильованих метаболітів рибавірину і, як потенційний наслідок, зменшити шанси отримати стійку вірусологічну відповідь у хворих, інфікованих вірусом гепатиту С, при їх лікуванні пегільованим інтерфероном з рибавірином. Деякі дані дозволяють припустити, що пацієнти, ко-інфіковані ВІЛ та вірусом гепатиту С, які отримують антиретровірусну терапію, що містить абакавір, мають ризик отримати знижену відповідь на лікування пегільованим інтерфероном/рибавірином. При сумісному застосуванні цих двох препаратів слід дотримуватися обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## Порушення функцій мітохондрій

За даними досліджень *in vitro* та *in vivo* нуклеозидні та нуклеотидні аналоги спричиняють різного ступеня мітохондріальні порушення. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які зазнали впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період. Головні побічні реакції, про які були повідомлення – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто є транзиторними. Були деякі повідомлення про пізні неврологічні порушення (гіпертонія, судоми, порушення поведінки). Чи є неврологічні порушення транзиторними або постійними, на даний час невідомо. Будь-яка дитина, яка зазнала впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів у



9

внутрішньоутробний період, навіть ВІЛ-негативна, потребує подальшого клінічного та лабораторного спостереження та обстеження на можливу мітохондріальну дисфункцію у разі появи відповідних ознак та симптомів. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

#### *Синдром імунного відновлення*

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають протягом перших тижнів або місяців після початку комбінованої антиретровірусної терапії. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями, або пневмонія *Pneumocystis jiroveci* (*P. Carinii*). Будь-які запальні явища повинні бути без затримки досліджені та при необхідності слід розпочати їх лікування. У становленні імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування.

#### *Остеонекроз*

Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, збільшений індекс маси тіла), були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-хворобою та у разі тривалого застосування комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнти повинні бути попереджені, що у разі появи у них болю у суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі їм слід звернутися за порадою до лікаря.

#### *Опортуністичні інфекції*

У пацієнтів, незважаючи на застосування препарату або будь-якої іншої антиретровірусної терапії, ВІЛ-інфекція не зникає, можуть розвинути опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому такі пацієнти повинні постійно перебувати під клінічним наглядом досвідчених лікарів.

#### *Інфаркт міокарда*

Спостережні епідеміологічні дослідження показали зв'язок між інфарктом міокарда у хворих і лікуванням абакавіром. В основному це були пацієнти з антиретровірусною терапією в анамнезі. Дані клінічних досліджень визначили обмежену кількість інфарктів міокарда і не можна було виключити незначне підвищення ризику. Загалом, наявні дані від спостережених когорт та із рандомізованих досліджень дещо суперечливі, не можуть ані підтвердити, ані спростувати причинно-наслідкового зв'язку між лікуванням абакавіром і ризиком розвитку інфаркту міокарда. На даний час не існує єдиного встановленого біологічного механізму щодо пояснення потенційного збільшення ризику. При призначенні препарату запобіжні заходи повинні бути прийняті, щоб спробувати мінімізувати всі фактори ризику, що піддаються впливу (наприклад, паління, артеріальна гіпертензія і гіперліпідемія).

#### *Медикаментозна взаємодія*

Препарат не слід приймати разом з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин або емтрицитабін.

Застосування ламівудину разом з кладрибіном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат містить азобарвник жовтий захід FCF, що може спричиняти алергічні реакції.

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю.*

**Фертильність.** За даними досліджень на тваринах, не було виявлено ознак впливу абакавіру і ламівудину на фертильність.

**Вагітність.** Як правило, при прийнятті рішення щодо застосування антиретровірусних агентів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ новонародженому слід приймати до уваги дані, отримані на тваринах, а також клінічний досвід у вагітних жінок.



Були отримані дані досліджень ламівудину та абакавіру на вагітних тваринах. Дані досліджень абакавіру на тваринах вказують на ембріотоксичність у щурів, але не у кролів. Дані досліджень ламівудину показали підвищення ранньої летальності ембріонів у кролів, але не у щурів. Активні компоненти препарату можуть пригнічувати реплікацію клітинної ДНК, було також показано, що абакавір має канцерогенні властивості на тваринних моделях. Клінічна значущість цих результатів не є відомою. Встановлено трансплацентарну проникність абакавіру і ламівудину в організмі людини. Застосування препарату у період вагітності виправдане лише у випадку, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода. Хоча дослідження на тваринах не є цілком прогнозованими для людини, дані, отримані в дослідгах на кролях, свідчать про можливий ризик ранньої загибелі ембріонів.

У вагітних жінок, які отримували абакавір протягом I триместру вагітності у більш ніж 800 випадків і жінок, які отримували абакавір протягом II і III триместрів вагітності у понад 1000 випадків, отримані дані вказують на відсутність вроджених вад і фето-/неонатальних ефектів. У вагітних жінок, які отримували ламівудин протягом I триместру вагітності у більш ніж 1000 випадків і жінок, які отримували ламівудин протягом II і III триместрів вагітності у понад 1000 випадків, отримані дані вказують на відсутність вроджених вад і фето-/неонатальних ефектів. Немає ніяких даних щодо застосування препарату у період вагітності, проте ризик вроджених вад навряд чи існує у людини на основі цих даних.

Пацієнткам, ко-інфікованим гепатитом, які лікувалися препаратом, що містить ламівудин, та згодом завагітніли, слід приділити увагу, тому що можливе повернення симптомів гепатиту після припинення лікування ламівудином.

#### *Мітохондріальні дисфункції*

Нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють різного рівня ушкодження мітохондрій. Були повідомлення про порушення функцій мітохондрій, у ВІЛ-негативних новонароджених і немовлят, на яких мали вплив нуклеозидні аналоги у період вагітності або пологів (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю. Абакавір та його метаболіти екскретуються у молоко щурів, які лактують. Абакавір також екскретується у грудне молоко людини. На основі досліджень більш ніж 200 пар матерів та немовлят, які лікуються від ВІЛ-інфекції, концентрації абакавіру у сироватці крові немовлят, яких годують матері, які лікуються від ВІЛ-інфекції, є дуже низькими (< 4 % від рівнів концентрацій у сироватці крові матерів, які годують), та прогресивно знижуються до рівнів, що не визначаються, коли немовля досягає 24 тижнів від народження. Немає даних щодо безпеки застосування абакавіру та ламівудину у дітей віком до 3 місяців. Тому матерям не рекомендується годувати дітей грудним молоком, якщо вони перебувають на лікуванні абакавіром та ламівудином. Додатково ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується за будь-яких обставин відмовитися від годування груддю своїх немовлят з метою уникнення передачі їм ВІЛ-інфекції.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*

Спеціальних досліджень щодо впливу ламівудину чи абакавіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або при роботі з іншими механізмами не проводили. Під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем чи іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів препарату.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування препаратом повинен призначати спеціаліст, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Рекомендована доза препарату для ВІЛ-інфікованих дітей віком від 3 місяців і старше становить: абакавір 8 мг/кг двічі на добу або 16 мг/кг 1 раз на добу (максимальна добова доза – 600 мг); ламівудин 4 мг/кг двічі на добу або 8 мг/кг 1 раз на добу (максимальна добова



доза – 300 мг); у складі комбінованої антиретровірусної терапії, незалежно від прийому їжі. Рекомендації щодо дозування наводяться у таблиці 2.

Таблиця 2. Дозування таблеток Абакавір Ламівудин

Маса тіла (кг)	Режим дозування 1 раз на добу <sup>a</sup>	Режим дозування двічі на добу		
		Ранкова доза	Вечірня доза	Загальна добова доза (мг)
від 5 до 6	1½ таблетки (90 мг А/45 мг Л)	½ таблетки (30 мг А/15 мг Л)	1 таблетка (60 мг А/30 мг Л)	90А/45Л
від 6 до 9	2 таблетки (120 мг А/60 мг Л)	1 таблетка (60 мг А/30 мг Л)	1 таблетка (60 мг А/30 мг Л)	120А/60Л
від 9 до 12	3 таблетки (180 мг А/90 мг Л)	1½ таблетки (90 мг А/45 мг Л)	1½ таблетки (90 мг А/45 мг Л)	180А/90Л
від 12 до 17	4 таблетки (240 мг А/120 мг Л)	2 таблетки (120 мг А/60 мг Л)	2 таблетки (120 мг А/60 мг Л)	240А/120Л
від 17 до 20	5 таблеток (300 мг А/150 мг Л)	2½ таблетки (150 мг А/75 мг Л)	2½ таблетки (150 мг А/75 мг Л)	300А/150Л
від 20 до 25	6 таблеток (360 мг А/180 мг Л)	3 таблетки (180 мг А/90 мг Л)	3 таблетки (180 мг А/90 мг Л)	360А/180Л
від 25 до 29	7 таблеток (420 мг А/210 мг Л)	3½ таблетки (210 мг А/105 мг Л)	3½ таблетки (210 мг А/105 мг Л)	420А/210Л
від 29 до 35	8 таблеток (480 мг А/240 мг Л)	4 таблетки (240 мг А/120 мг Л)	4 таблетки (240 мг А/120 мг Л)	480А/240Л
від 35 і більше	10 таблеток (600 мг А/300 мг Л) <sup>c</sup>	5 таблеток (300 мг А/150 мг Л) <sup>b</sup>	5 таблеток (300 мг А/150 мг Л) <sup>b</sup>	600А/300Л

А = абакавір; Л = ламівудин;

<sup>a</sup> дані щодо ефективності режиму дозування 1 раз на добу обмежені пацієнтами, які перейшли з дозування двічі на добу на дозування 1 раз на добу після 36 тижнів лікування;

<sup>b</sup> для рекомендованої дози абакавір 300 мг двічі на добу і ламівудин 150 мг двічі на добу (максимальна добова доза для дорослих) можна використовувати таблетки з дозуванням для дорослих (абакавір 300 мг і ламівудин 150 мг);

<sup>c</sup> для рекомендованої дози абакавір 600 мг 1 раз на добу і ламівудин 300 мг 1 раз на добу (максимальна добова доза для дорослих) можна використовувати таблетки для дорослих з фіксованою дозованою комбінацією (абакавір/ламівудин, 600 мг/300 мг).

#### Спосіб приготування

Для дітей, які не можуть проковтнути таблетки, можна приготувати розчин, розчинивши необхідну кількість таблеток у воді. Для цього можна використати наступну процедуру:

1. Помістити таблетки у контейнер і додати дві чайні ложки (10 мл) питної води на таблетку.
2. Покрутити контейнер, поки таблетки розламаються на шматочки, достатньо маленькі, щоб дитина проковтнула. Якщо потрібно, можна використати ложку для подрібнення шматочків.
3. Випити суміш протягом 1 години.
4. Промити контейнер додатково невеликою кількістю води і випити вміст, щоб гарантувати прийом повної дози.

Не змішувати Абакавір Ламівудин таблетки з будь-якими рідинами, окрім води. Розділити таблетки, якщо потрібно. Зберігати невикористані половинки таблеток в окремому пакеті або флаконі і використати одразу при потребі.

Комбіновані препарати з фіксованим вмістом активних компонентів не слід застосовувати, коли може виникнути необхідність у припиненні прийому або корекції дози одного з



активних компонентів. У випадку припинення прийому таблеток Абакавір Ламівудин або при необхідності корекції дози слід призначати як монопрепарати абакавір (Зіаген) або ламівудин (Епівір). У подібних випадках лікар має ознайомитися з інструкціями для медичного застосування вказаних лікарських засобів.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика абакавіру та ламівудину у пацієнтів віком від 65 років на даний час не вивчена. Таким пацієнтам слід приділяти підвищену увагу через пов'язані з віком зміни, такі як зниження функції нирок, порушення параметрів крові, підвищення частоти порушень функції печінки, нирок, серця, інші супутні захворювання, а також застосування інших лікарських засобів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У той час як у пацієнтів з нирковою недостатністю корекція дози абакавіру не потрібна, доза ламівудину має бути зменшена в зв'язку зі зниженням кліренсу креатиніну. У зв'язку з цим не рекомендується застосовувати препарат при кліренсі креатиніну менше 50 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Немає даних щодо пацієнтів з помірною печінковою недостатністю, тому застосування препарату не рекомендується, крім випадків особливої необхідності. Детальний нагляд потрібен за пацієнтами з легким та помірним ступенем печінкової недостатності у пацієнтів. За можливістю, слід рекомендувати моніторинг рівнів абакавіру у плазмі крові пацієнтів. Пацієнтам із тяжким та помірним ступенем печінкової недостатності препарат протипоказаний.

Діти.

Застосовувати для лікування дітей віком від 3 місяців.

**Передозування.**

Симптоми і ознаки. Специфічних ознак або симптомів, характерних для передозування абакавіру або ламівудину, не виявлено, окрім тих, які перераховані у розділі «Побічні реакції».

Лікування. У разі передозування за пацієнтом потрібно спостерігати (з метою виявлення ознак токсичної дії препарату) і при необхідності здійснювати комплекс стандартної підтримуючої терапії. Оскільки ламівудин діалізується, для лікування передозування можна застосовувати гемодіаліз, хоча цей спосіб лікування недостатньо вивчений. Чи може бути абакавір видалений за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу – невідомо.

**Побічні реакції.**

Побічні реакції, щодо яких є повідомлення при застосуванні абакавір/ламівудин таблеток, як фіксованої дозованої комбінації, узгоджуються з відомими профілями безпеки абакавіру і ламівудину при застосуванні у вигляді окремих лікарських препаратів. Для багатьох побічних реакцій неясно, пов'язані вони з діючими речовинами абакавір/ламівудин або із широким спектром дії інших лікарських препаратів, що застосовуються у лікуванні ВІЛ-інфекції, чи вони є симптомами основного захворювання.

Багато з побічних реакцій, вказаних у таблиці 2, виникали часто (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання) у пацієнтів з гіперчутливістю на абакавір. Тому пацієнтів з будь-яким з цих симптомів слід уважно обстежити на наявність цієї гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже рідко повідомлялося про випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу, коли гіперчутливість до абакавіру не можна виключити. У таких випадках застосування лікарських засобів, що містять абакавір, слід остаточно припинити.

Побічні реакції абакавіру або ламівудину наведено в таблиці 3 за органами та системами, а також за частотою їх виникнення. Частота виникнення визначається як: дуже часто  $\geq 1/10$ ; часто  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечасто  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; рідко  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; дуже рідко  $< 1/10000$ .



Handwritten signature and the number 13.

Таблиця 3. Побічні реакції абакавіру та ламівудину

Система організму	Абакавір	Ламівудин
З боку системи крові та лімфатичної системи		<i>Нечасто:</i> нейтропенія (іноді тяжка), анемія (іноді тяжка), тромбоцитопенія. <i>Дуже рідко:</i> істинна еритроцитарна аплазія.
З боку імунної системи	<i>Часто:</i> гіперчутливість.	
З боку метаболізму та харчування	<i>Часто:</i> анорексія. <i>Рідко:</i> лактоацидоз.	<i>Рідко:</i> лактоацидоз.
З боку нервової системи	<i>Часто:</i> головний біль.	<i>Часто:</i> головний біль, безсоння. <i>Дуже рідко:</i> описані випадки периферичної нейропатії (або парестезії).
З боку дихальної системи та грудної клітини		<i>Часто:</i> кашель, назальні симптоми.
З боку шлунково-кишкового тракту	<i>Часто:</i> нудота, блювання, діарея. <i>Рідко:</i> панкреатит, хоча причинний взаємозв'язок його з прийомом абакавіру не встановлений.	<i>Часто:</i> нудота, блювання, біль у животі або коліки, діарея. <i>Рідко:</i> підвищення рівня амілази сироватки крові, панкреатит.
З боку гепатобіліарної системи		<i>Нечасто:</i> минуще підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ), <i>Рідко:</i> гепатит.
З боку шкіри та підшкірної тканини	<i>Часто:</i> висипання (без системних симптомів). <i>Дуже рідко:</i> мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.	<i>Часто:</i> висипання, алопеція. <i>Рідко:</i> ангіоедема.
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		<i>Часто:</i> артралгія, м'язові розлади. <i>Рідко:</i> рабдоміоліз.
Загальний стан	<i>Часто:</i> пропасниця, загальмованість, відчуття слабкості.	<i>Часто:</i> підвищена втомлюваність, нездужання, пропасниця.

Застосування дітям.

У клінічному дослідженні ARROW (COL 105677) 669 ВІЛ-інфікованих дітей віком від 12 місяців до 17 років отримували абакавір та ламівудин один або два рази на добу, серед них 104 дитини, інфіковані ВІЛ-1 з масою тіла від 25 кг, отримували абакавір та ламівудин як фіксовану дозовану комбінацію один раз на добу. Не визначено додаткових вимог щодо безпечності при застосуванні лікарського засобу один чи два рази на добу дітям у порівнянні з таким самим режимом застосування у дорослих.

Опис окремих побічних реакцій.

Гіперчутливість (див. також розділ «Особливості застосування»). Симптоми реакцій гіперчутливості наведені нижче. Ці реакції спостерігалися під час клінічних досліджень або під час післяреєстраційного застосування.



Реакції, що виникали з частотою понад 10 %, виділені у тексті жирним шрифтом.

Хоча зазвичай реакції гіперчутливості майже у всіх пацієнтів супроводжуються підвищенням температури та/або появою висипу (макулопапульозного або у вигляді кропив'янки) як частини синдрому, виникали такі реакції і без висипу та температури. Інші основні симптоми включають гастроінтестинальні, респіраторні або системні симптоми, такі як загальмованість та нездужання.

*Шкіра:* **висип** (зазвичай макулопапульозний або у вигляді кропив'янки).

*Травний тракт:* **нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині**, виразки у роті.

*Дихальна система:* **задишка, кашель**, біль у горлі, дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність.

*Інші прояви:* **пропасниця, загальмованість, нездужання**, набряк, лімфаденопатія, артеріальна гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілаксія.

*Нервова система:* **головний біль**, парестезії.

*Гематологічні реакції:* лімфопенія.

*Гепатобіліарна система:* **підвищення рівня функціональних печінкових тестів**, гепатит, печінкова недостатність.

*Кістково-м'язова система:* **міалгія**, поодинокі випадки міолізу, артралгія, підвищення рівня креатинінфосфокінази.

*Сечовидільна система:* підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність.

Симптоми, які пов'язані з РГЧ, посилюються у разі продовження лікування та можуть бути загрозливими для життя.

Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом кількох годин. Ці симптоми зазвичай є більш тяжкими, ніж первинна реакція, і можуть включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть. Подібні реакції також нечасто спостерігали після поновлення лікування абакавіром пацієнтів, у яких був тільки один з основних симптомів гіперчутливості (див. вище) перед припиненням застосування абакавіру, а також у дуже рідких випадках спостерігали у пацієнтів, які поновлювали лікування без попередніх симптомів РГЧ (наприклад у пацієнтів, яких раніше вважали толерантними до абакавіру).

#### *Лактоацидоз*

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялося про випадки лактоацидозу, іноді летальні, зазвичай асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Ліподистрофія*

У деяких пацієнтів, яким застосовували комбіновану антиретровірусну терапію, спостерігався перерозподіл/аккумуляція жирових відкладень на тілі, включаючи ожиріння центрального генезу, дорсоцервікальне жирове відкладення («горб бізона»), збільшення інтраабдомінальних та вісцеральних жирових відкладень, зменшення жирових відкладень на кінцівках та обличчі і збільшення молочних залоз.

#### *Порушення метаболізму*

Комбінована антиретровірусна терапія асоціюється з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеролемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. «Особливості застосування»).

#### *Синдром імунного відновлення*

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії можуть виникати запальні реакції на асимптоматичні або залишкові опортуністичні інфекції. Повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса) у становленні імунного відновлення, хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Остеонекроз*

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із загальноновизнаними факторами ризику, розвинутими стадіями ВІЛ-хвороби або у разі тривалого застосування



*Handwritten signature and the number 15.*

комбінованої антиретровірусної терапії. Частота цього явища невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 30 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.  
По 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ГЕТЕРО ЛАБЗ ЛІМІТЕД / HETERO LABS LIMITED

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Юніт V, (СЕЗ Юніт I in АРІС СЕЗ), Полепаллі Віледж, Джадчерла Мандал, Махабубнагар, Телангана 509301, Індія / Unit V, (SEZ Unit I in APIC SEZ), Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahabubnagar, Telangana 509301, India.

**Дата останнього перегляду.**

**ПОПЕРЕДЖУВАЛЬНА КАРТА**  
(слід мати цю карту весь час при собі)  
**АБАКАВІР ЛАМІВУДИН**  
(абакавіру сульфат/ламівудин)  
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Оскільки препарат містить абакавір, у пацієнтів, які лікуються ним, можуть виникнути реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції), що можуть мати життєво небезпечний характер, якщо лікування препаратом буде продовжено. **Негайно зверніться за порадою до лікаря щодо подальшого застосування препарату, якщо**

**1) у Вас виник висип на шкірі**  
**АБО**

**2) у Вас виник один або більше симптомів не менше як з ДВОХ наведених нижче груп:**

- пропасниця;
- задишка, біль у горлі або кашель;
- нудота, блювання, діарея або біль у животі;
- різка слабкість, втомлюваність або погане загальне самопочуття.

Якщо Ви припинили лікування препаратом через реакцію гіперчутливості, **ВАМ НІКОЛИ НЕ МОЖНА ПОВТОРНО ЗАСТОСОВУВАТИ** таблетки Абакавір Ламівудин або інший препарат, що містить абакавір (Тризивір, Зіаген), оскільки при цьому **протягом кількох годин** у Вас може розвинути небезпечне для життя зниження артеріального тиску або настати смерть.



*Handwritten signature*