

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Акимасол**  
**таблетки, покрытые пленочной оболочкой**  
**300 мг + 300 мг + 150 мг**  
**АО «Фармасинтез», Россия**

**Регистрационный номер:** ЛП-004660 от 25.01.2018

**Торговое наименование препарата:** Акимасол

**Группировочное наименование препарата:** Абакавир+Зидовудин+Ламивудин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку**

*Действующие вещества:*

Абакавира сульфат	351 мг
в пересчете на абакавир	300 мг
Зидовудин	300 мг
Ламивудин	150 мг

*Вспомогательные вещества*

*Ядро:* Гипролоза низкозамещенная – 199,8 мг; гипромеллоза Е15 – 3,2 мг; натрия карбоксиметилкрахмал – 58,0 мг; магния стеарат – 12,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 216,0 мг.

*Состав водорастворимой пленочной оболочки:* гипромеллоза Е5 – 21,0 мг, макрогол 6000 – 2,7 мг, полисорбат 80 – 0,3 мг, титана диоксид – 6,0 мг.

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, овальной формы. На поперечном разрезе таблетки белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусное (ВИЧ) средство.

**Код АТХ:** J05AR04

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Ламивудин, зидовудин и абакавир – нуклеозидные аналоги, ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ и селективно подавляющие репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ламивудин, зидовудин и абакавир проходят последовательные стадии метаболизма с участием внутриклеточных киназ и превращаются в соответствующие 5'-трифосфаты (ТФ). Ламивудин-ТФ, абакавир-ТФ и зидовудин-ТФ являются субстратами и конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Основное противовирусное действие активных компонентов препарата Акимасол заключается в их способности встраиваться в виде монофосфата в синтезирующуюся ДНК ВИЧ, приводя к обрыву репликации. Средство ламивудина, абакавира и зидовудина к ДНК-полимеразам клетки-хозяина гораздо ниже.

Не отмечалось антагонизма в противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинированном применении последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы (ИП) ампренавиром. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин). Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении с зидовудином и другими антиретровирусными препаратами (исследованные вещества: абакавир, диданозин, ламивудин и интерферон-альфа).

В полученных *in vitro* штаммах ВИЧ, устойчивых к абакавиру, были обнаружены мутации в нескольких кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) – M184V, K65R, L74V и Y115F. Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется медленно. Для клинически значимого увеличения ингибирующей концентрации в отношении 50% штаммов IC<sub>50</sub> (в 8 раз относительно вируса «дикого» типа) требуются множественные мутации вирусного генома. Изоляты, устойчивые к абакавиру, могут обладать сниженной чувствительностью к действию ламивудина, залцитабина и/или диданозина, но полностью сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Неэффективность комбинации абакавира, ламивудина и зидовудина в самом начале лечения обычно бывает обусловлена только одной

мутацией - M184V, поэтому использование этой комбинации сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Перекрестная устойчивость к абакавиру, зидовудину, ламивудину и ингибиторам протеазы ВИЧ или нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы маловероятна. Изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующая терапия другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы была неэффективна.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

При приеме внутрь ламивудин, абакавир и зидовудин быстро и хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность ламивудина, абакавира и зидовудина после приема внутрь у взрослых составляет соответственно 80-85%, 83% и 60-70%.

#### *Распределение*

Объем распределения ламивудина, абакавира и зидовудина при в/в введении составляет в среднем 1,3, 0,8 и 1,6 л/кг соответственно. Связывание ламивудина с основным белком плазмы крови, альбумином, незначительно (in vitro менее 36% сывороточного альбумина), фармакокинетика ламивудина носит линейный характер. Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-38%. По данным исследований in vitro, абакавир в терапевтических дозах связывается с белками сыворотки примерно на 49%. Это указывает на низкую вероятность взаимодействий с другими лекарственными препаратами посредством их вытеснения из связи с белками крови. Следовательно, при применении абакавира+зидовудина+ламивудина не ожидается взаимодействия с лекарственными препаратами посредством их вытеснения из связи с белками плазмы крови. Таким образом, препарат Акимасол также не должен вступать в такой вариант взаимодействия с лекарственными препаратами, который опосредуется вытеснением их из связи с белками плазмы крови.

Ламивудин, абакавир и зидовудин проникают через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ). Отношение концентрации ламивудина и зидовудина в сыворотке к соответствующим концентрациям препаратов в СМЖ через 2-4 ч после приема внутрь составляет в среднем около 0,12 для ламивудина и 0,5 для зидовудина. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, так же, как и клиническое значение этого явления до настоящего времени не установлены.

По данным исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов, абакавир хорошо проникает в СМЖ, при этом АUC абакавира в СМЖ составляет 30-44% от АUC абакавира в плазме. В клиническом исследовании 1 фазы по изучению фармакокинетики абакавира показано, что через 1,5 часа после введения абакавира в дозе 300 мкг 2 раза в сутки его концентрация в СМЖ составляет 0,14 мкг/мл. При применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки его концентрация в СМЖ увеличивается с 0,13 мкг/мл через 0,5-1 ч после его введения, до 0,74 мкг/мл через 3-4 ч. Таким образом, даже если концентрация абакавира в СМЖ через 4 ч после его введения в дозе 600 мг 2 раза в сутки и не достигает максимума, она превышает IC<sub>50</sub> (0,8 мкг/мл или 0,6 мкмоль/л) примерно в 9 раз.

#### *Метаболизм*

Так как лишь незначительная часть ламивудина метаболизируется в печени (5-10%), а также из-за незначительного связывания с белками плазмы крови, метаболические взаимодействия ламивудина с другими препаратами маловероятны. Ламивудин выводится в неизменном виде путем почечной экскреции.

Зидовудин, в основном, метаболизируется в печени. Основным метаболитом зидовудина в плазме крови и моче является 5'-глюкуронид зидовудина, который выводится почками и составляет примерно 50-80% от принятой дозы препарата. Другим метаболитом зидовудина при парентеральном введении является 3'-амино-3'- дезокситимидин (АМТ).

Абакавир преимущественно метаболизируется в печени, только 2 % от принятой дозы выводится в неизменном виде почками. У человека абакавир метаболизируется, в основном, под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, которые составляют около 66% от общего количества, выделяемого через почки препарата.

#### *Выведение*

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч. Средний системный клиренс ламивудина составляет около 0,32 л/ч кг, большую часть его занимает почечный клиренс (более 70%), осуществляемый посредством системы транспорта органических катионов. В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина. Пациентам с клиренсом креатинина, равным 50 мл/мин и менее, необходимо снижение дозы.

По данным исследований с внутривенным введением зидовудина его средний конечный период

полувыведения из плазмы крови составляет в среднем 1,1 ч, а средний системный клиренс - 1,6 л/кг/ч. Расчетный почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг, что указывает на клубочковую фильтрацию и активную канальцевую секрецию почками. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек концентрация зидовудина в плазме крови повышена.

Средний период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. После многократного приема абакавира в дозе 300 мг внутрь 2 раза в сутки значимая кумуляция не наблюдается. Выведения абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83% введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и в неизменном виде, оставшееся количество выводится через кишечник.

### **Особые группы пациентов**

#### *Пациенты пожилого возраста*

Данные по фармакокинетике препарата у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина вследствие снижения почечного клиренса. Пациентам, с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, требуется снижение дозы. Также было показано, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек повышена концентрация зидовудина в плазме крови. Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 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.

Поскольку у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин) может потребоваться снижение дозы ламивудина и зидовудина, таким пациентам рекомендуется применять ламивудин, зидовудин и абакавир в виде отдельных препаратов.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Отсутствуют данные по применению препарата Акимасол у пациентов с нарушением функции печени. Ограниченные данные, полученные у пациентов с циррозом печени, указывают на возможность кумуляции зидовудина в связи со снижением скорости образования глюкуронида. Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушением функции печени средней степени и тяжелой степени, указывает на то, что нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ламивудина.

Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушениями 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 значение AUC метаболитов абакавира, однако скорость их образования и выведения снижается. Следовательно, у пациентов с нарушением функции печени легкой степени требуется уменьшение дозы абакавира.

Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней степени не изучалась, поэтому применение препарата Акимасол у этих групп пациентов не рекомендуется.

### **Показания к применению**

- Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в составе антиретровирусной терапии.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к абакавиру, ламивудину или зидовудину, или любому другому компоненту препарата.
- 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.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).
- Выраженное снижение содержания нейтрофилов (менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ) или концентрации гемоглобина (менее 7,5 г/дл, или 4,65 ммоль/л) из-за содержания зидовудина.
- Возраст до 12 лет (в связи с отсутствием возможности коррекции дозы).
- Масса тела менее 40 кг (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования).

### **С осторожностью**

- Угнетение костномозгового кроветворения (при концентрации гемоглобина менее 9 г/л ( $5,59 \text{ ммоль/л}$ ) или содержания нейтрофилов в крови менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) может потребоваться коррекция дозы зидовудина, при развитии этих нежелательных реакций абакавир, зидовудин и ламивудин применяют в виде отдельных препаратов.
- Панкреатит (в том числе в анамнезе).
- Гепатомегалия, гепатит, любые факторы риска заболеваний печени.

- Наличие факторов риска развития ишемической болезни сердца.
- Пожилой возраст.

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

### *Фертильность*

Влияние абакавира, ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин до настоящего времени не изучено. В отношении зидовудина показано, что его применение у мужчин не влияет на число, морфологию и подвижность сперматозоидов.

### *Беременность*

Безопасность применения препарата Акимасол у женщин во время беременности до настоящего времени не изучена. Имеются данные исследований о влиянии абакавира, ламивудина и зидовудина на развитие плода у животных. Поэтому во время беременности препарат Акимасол назначают только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Имеются данные о незначительном транзитном повышении концентрации лактата в плазме крови, возможно, вследствие митохондриальных нарушений, у новорожденных и грудных детей, матери которых во время беременности и в перинатальном периоде принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Клиническая значимость этого повышения в настоящее время не установлена. Кроме того, имеются отдельные сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях, например, увеличение тонуса мышц. Однако причинно-следственная связь этих нарушений с действием НИОТ во время внутриутробного и перинатального периодов не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по проведению антиретровирусного лечения 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 Акимасол предназначен для приема внутрь.

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. При необходимости отмены или снижения дозы одного из действующих веществ препарата Акимасол их применяют в виде отдельных препаратов абакавира, ламивудина и зидовудина.

### *Взрослые и дети старше 12 лет*

Рекомендуемая доза препарата для взрослых и детей старше 12 лет - по 1 таблетке 2 раза в сутки независимо от приема пищи.

Если масса тела подростка или взрослого ниже 40 кг препарат Акимасол не применяют, поскольку доза каждого действующего вещества в таблетке фиксирована, то есть снижение дозы для каждого действующего вещества в отдельности невозможно.

## **Особые группы пациентов**

### *Пациенты пожилого возраста*

Данные по фармакокинетике препарата Акимасол у лиц старше 65 лет отсутствуют. В связи с возможностью возрастных изменений, включая снижение функции почек и гематологические нарушения, назначение препарата Акимасол лицам данной возрастной группы требует особой осторожности.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Нарушение функции почек может потребовать снижение дозы ламивудина или зидовудина. В связи с этим, пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) рекомендуется применять абакавир, ламивудин и зидовудин в виде отдельных препаратов.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени (степень А по шкале Чайлд-Пью) может потребоваться коррекция дозы абакавира и зидовудина. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании препарата Акимасол, следует применять монопрепараты абакавира, ламивудина и зидовудина, если это является необходимым. Препарат Акимасол противопоказан пациентам с нарушениями функции печени.

### *Коррекция дозы при развитии гематологических нежелательных реакций*

При концентрации гемоглобина менее 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или содержании нейтрофилов в крови менее  $1,0 \times 10^9$ /л может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При развитии этих нежелательных реакций абакавир, зидовудин и ламивудин назначают в виде отдельных препаратов.

## **Побочное действие**

Поскольку в состав препарата Акимасол входят абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вызывать те же нежелательные реакции, что и эти три действующих вещества в отдельности (см. табл. 1). Для многих

указанных ниже нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с одним из действующих веществ либо с другими лекарственными препаратами широкого спектра для лечения ВИЧ-инфекции, или же они обусловлены основным заболеванием. В клинических исследованиях оценка профиля безопасности препарата Акимасол до настоящего времени не проводилась.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ) и *очень редко* ( $< 1/10\ 000$ , включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

**Таблица 1.** Нежелательные реакции каждого из действующих веществ препарата Акимасол (нежелательные реакции, возникающие не менее, чем у 5 % пациентов, выделены **полужирным шрифтом**)

<b>ВНИМАНИЕ: сведения о гиперчувствительности к абакавиру см. в разделе «Особые указания»</b>			
	<b>Абакавир</b>	<b>Ламивудин</b>	<b>Зидовудин</b>
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	-	-	Редко: кардиомиопатия.
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<b>Часто: тошнота, рвота, диарея.</b> Редко: панкреатит.	<b>Часто: тошнота, рвота, диарея, боль в верхних отделах живота.</b> Редко: повышение сывороточной амилазы, панкреатит.	<b>Очень часто: тошнота.</b> <b>Часто: рвота,</b> диарея, боль в животе. Нечасто: метеоризм. Редко: пигментация слизистой оболочки рта, нарушение вкуса, диспепсия, панкреатит.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	-	Нечасто: анемия, нейтропения, тромбоцитопения. Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.	<b>Часто: анемия,</b> нейтропения, лейкопения. Нечасто: тромбоцитопения, панцитопения (вследствие гипоплазии костного мозга). Редко: истинная эритроцитарная аплазия. Очень редко: апластическая анемия.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<b>Часто: гиперчувствительность.</b>	-	-
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	<b>Часто: анорексия.</b>	-	Редко: анорексия, лактоацидоз без гипоксемии.
<i>Нарушения психики</i>	-	-	Редко: тревога, депрессия.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	Нечасто: транзитное повышение активности печеночных ферментов аланинамино-трансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ), повышение активности сывороточной амилазы. Редко: гепатит.	<b>Часто: повышение концентрации билирубина и активности печеночных ферментов в крови.</b> Редко: поражение печени, включая выраженную гепатомегалию со стеатозом.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	-	Редко: учащенное мочеиспускание.
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	-	-	Редко: гинекомастия.

<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	-	Часто: <b>миопатия</b> , артралгия. Редко: рабдомиолиз.	Часто: <b>миалгия</b> . Нечасто: миопатия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто: <b>головная боль</b> .	Часто: <b>головная боль</b> , бессонница. Очень редко: периферическая нейропатия (парестезии).	Очень часто: <b>головная боль</b> . Часто: головокружение. Редко: <b>бессонница</b> , парестезия, сонливость, снижение умственных способностей, судороги, тревога.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	-	Часто: кашель, назальные симптомы	Нечасто: одышка. Редко: кашель.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.</i>	Часто: сыпь без системных проявлений. Очень редко: полиморфная эритема, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.	Часто: <b>сыпь, алоpecia</b> .	Нечасто: сыпь, зуд. Редко: пигментация ногтей и кожи, крапивница, потливость.
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Часто: <b>лихорадка, сонливость, утомляемость</b> .	Часто: <b>лихорадка, недомогание, утомляемость</b> .	Часто: <b>недомогание</b> . Нечасто: лихорадка, генерализованная боль, астения. Редко: озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### *Реакции гиперчувствительности к абакавиру*

Многие из приведенных выше нежелательных реакций, связанных с приемом абакавира (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь), обычно развиваются как проявления реакции гиперчувствительности к абакавиру. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование пациента для подтверждения развития реакции гиперчувствительности. Если препарат Акимасол был отменен в связи с появлением любого из вышеперечисленных симптомов и принято решение возобновить терапию препаратом Акимасол, ее следует начинать только под непосредственным медицинским наблюдением. Необходимо тщательное медицинское наблюдение в течение первых 2 месяцев с консультациями каждые 2 недели.

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. Признаки и симптомы, встречающиеся 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 могут протекать и 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**, парестезии, **утомляемость**.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* лимфопения, лимфаденопатия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* **повышение биохимических показателей функции печени**, гепатит, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* **миалгия**, редко миозит, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* повышение концентрации креатинина в плазме крови, почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции.

*Нарушения со стороны органа зрения:* конъюнктивит.

*Нарушения со стороны сосудов:* артериальная гипотензия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* **лихорадка, недомогание**, отеки.

Возобновление приема препарата Акимасол после РГЧ на абакавир приводит к быстрому появлению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает более тяжело, чем изначальная, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть. В редких случаях реакции также возникают при возобновлении терапии препаратом Акимасол после его отмены, вызванной появлением только одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше) и в очень редких случаях эта реакция возникает при возобновлении приема препарата Акимасол пациентами, у которых до отмены препарата не отмечалось никаких симптомов РГЧ (т.е. у пациентов, которых ранее считали переносящими терапию абакавиром).

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

*Нежелательные реакции на зидовудин со стороны крови*

Лечение зидовудином может приводить к развитию анемии, нейтропении, лейкопении и апластической анемии. Эти осложнения встречались чаще при применении более высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции (в частности, при сниженном резерве костного мозга до начала лечения), особенно у пациентов с числом CD4 клеток менее 100/мм<sup>3</sup>. Нейтропения также встречается чаще у пациентов с пониженным содержанием нейтрофилов, концентрацией гемоглобина и сывороточной концентрацией витамина В<sub>12</sub> в начале терапии зидовудином. В связи с этим у пациентов, принимающих препарат Акимасол, необходимо тщательно оценивать гематологические показатели. При развитии анемии, нейтропении и лейкопении может потребоваться снижение дозы или прекращение терапии препаратом Акимасол. При развитии анемии может потребоваться переливание крови.

*Лактоацидоз*

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза, в том числе с летальным исходом, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией со стеатозом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов.

*Метаболические нарушения*

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

*Липодистрофия*

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки, что было наиболее выражено на лице, конечностях и ягодицах. Во время терапии препаратом Акимасол пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии терапию препаратом Акимасол следует прекратить.

*Синдром восстановления иммунитета*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекции или их остаточных явлений. Так же были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

*Остеонекроз*

Были зафиксированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с известными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или долговременным применением комбинированной АРТ. Частота этого явления неизвестна.

## **Передозировка**

*Симптомы*

Случаев передозировки препаратом Акимасол не отмечалось. Специфических симптомов острой

передозировки зидовудином и ламивудином, отличных от дозозависимых нежелательных реакций для этих препаратов, не описано. Случаев летального исхода при передозировке зидовудина и ламивудина не отмечалось. Клинические исследования абакавира при применении в однократных дозах, не превышающих 1200 мг, и в суточных, не превышающих 1800 мг, не выявили непредвиденных нежелательных реакций. Действие абакавира в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.

#### *Лечение*

В случае передозировки препаратом Акимасол за пациентом устанавливают наблюдение для выявления симптомов отравления и, при необходимости, проводят стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится посредством диализа, при передозировке препаратом Акимасол можно прибегнуть к непрерывному гемодиализу, хотя его эффективность в данной ситуации не изучена. Хотя гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны для выведения зидовудина, они ускоряют элиминацию его метаболита - глюкуронида. Насколько эффективны гемодиализ и перитонеальный диализ для удаления абакавира, до настоящего времени неизвестно.

Для получения дополнительной информации врачу следует ознакомиться с инструкциями по применению отдельных препаратов ламивудина, зидовудина и абакавира.

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

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимых взаимодействий между абакавиром, ламивудином и зидовудином. Поскольку в состав препарата Акимасол входят абакавир, ламивудин и зидовудин, он может вступать в те же лекарственные взаимодействия, что и каждый из них в отдельности.

Приведенный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако он отражает взаимодействия для классов лекарственных препаратов, при которых необходимо соблюдать осторожность.

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

*In vitro* абакавир продемонстрировал отсутствие или слабую способность к ингибированию переносчиков лекарственных препаратов (транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (P-gp)) и минимальное ингибирование транспортера органических катионов I (OCT1), OCT2 и белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов 2-К (MATE2-K). Таким образом, не ожидается, что абакавир будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, 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 (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 P-gp, клинические исследования показали отсутствие клинически значимых изменений фармакокинетики абакавира при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром (ингибиторами P- gr и BCRP).

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

Исследования *in vitro* и анализ основных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами, опосредованное цитохромом P450, маловероятно. Абакавир не подавляет метаболические реакции с участием изофермента 3A4 цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* показано, что абакавир не снижает активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции печеночного метаболизма. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы и другими препаратами, метаболизирующимися с участием основных изоферментов цитохрома P450, маловероятно.

#### *Этанол*

Этанол при совместном применении оказывает влияние на метаболизм абакавира, приводя к увеличению AUC абакавира на 41%. Эти результаты не считаются клинически значимыми. На метаболизм этанола абакавир не влияет.

#### *Метадон*

По данным фармакокинетического исследования при применении абакавира в дозе 600 мг 2 раза в сутки в комбинации с метадоном отмечалось  $C_{max}$  абакавира на 35% и задержка  $T_{max}$  на 1 ч, однако AUC не изменялась. Изменения фармакокинетики абакавира не считались клинически значимыми. В данном исследовании абакавир повышал средний системный клиренс метадона на 22 %. Эти изменения не



считались клинически значимым у большинства пациентов, однако в некоторых случаях может возникать необходимость в коррекции дозы метадона.

#### *Ретиноиды*

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

#### *Рифампицин*

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ). Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

#### *Фенобарбитал*

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

#### *Фенитоин*

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию абакавира в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо следить за концентрацией фенитоина.

#### *Рибавирин*

В связи с тем, что абакавир и рибавирин имеют одинаковые пути фосфорилирования, предполагается взаимодействие между этими веществами, которое может привести к уменьшению внутриклеточного фосфорилирования метаболитов рибавирина и потенциально ведет к уменьшению вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов с конфекцией вирусом гепатита С, получавших терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Опубликованы противоречивые данные по одновременному применению абакавира и рибавирина. По некоторым данным предполагается, что ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие абакавирсодержащие препараты, могут иметь риск низкой частоты ответа на противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме данных препаратов.

#### ***Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ***

*In vitro* ламивудин продемонстрировал отсутствие или слабую способность к ингибированию переносчиков лекарственных препаратов OATP1B1, OATP1B3, BCRP или P-gp, MATE1, MATE2-K или OCT3. Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами этих белков-переносчиков лекарственных препаратов.

*In vitro* ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями IC<sub>50</sub> 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин обладает слабой способностью влиять на концентрацию субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических условиях экспозиции (до 300 мг).

#### ***Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина***

*In vitro* ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Было показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных препаратов) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови, однако это взаимодействие не считается клинически значимым и коррекция дозы ламивудина не требуется.

Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего поглощение в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1 имеют клиническое значение.

Ламивудин является субстратом P-gp и BCRP, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами этих эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина.

#### ***Лекарственные взаимодействия, связанные с ламивудином***

Метаболические взаимодействия с ламивудином маловероятны в связи с ограниченным метаболизмом и связыванием с белками плазмы, и практически полным почечным клиренсом. Тем не менее, при совместном применении ламивудина с другими препаратами необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий, особенно если эти препараты выводятся преимущественно почками.

#### ***Триметоприм***

Применение комбинации триметоприма и сульфаметоксазола в дозе 160 + 800 мг (ко-тримоксазол) вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40% за счет триметоприма. Тем не менее, у пациентов с нормальной функцией почек такое изменение не требует коррекции дозы ламивудина. На фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола ламивудин не влияет. Совместного применения ламивудина с более высокими дозами ко-тримоксазола, применяемого для лечения пневмонии,

вызванной *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), и токсоплазмоза, не рекомендуется.

#### *Залцитабин*

При одновременном применении ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование залцитабина, поэтому препарат Акимасол не рекомендуется применять вместе с залцитабином.

#### *Эмтрицитабин*

При одновременном применении ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Кроме того, механизм вирусной резистентности к ламивудину и эмтрицитабину связан с одной и той же мутацией гена обратной транскриптазы (M184V), поэтому терапевтическая эффективность этих препаратов в комбинированной терапии может быть ограничена. Применение ламивудина в сочетании с эмтрицитабином или препаратами с фиксированными комбинациями доз, содержащими эмтрицитабин, не рекомендуется.

#### *Кладрибин*

Взаимодействие не изучено. *In vitro* ламивудин подавляет внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают взаимодействие между ламивудином и кладрибином. Таким образом, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

#### *Рифампицин*

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

#### *Фенобарбитал*

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

#### *Фенитоин*

Взаимодействие не изучено. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо следить за концентрацией фенитоина.

#### **Лекарственные взаимодействия, связанные с зидовудином**

Выведение зидовудина осуществляется преимущественно путем конъюгации в печени с образованием неактивного глюкуронированного метаболита. В связи с этим лекарственные препараты, которые выводятся преимущественно путем метаболизма в печени, особенно посредством глюкуронирования, могут обладать способностью ингибировать метаболизм зидовудина.

#### *Атовахон*

Было выявлено, что зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атовахона. Однако на основании фармакокинетических данных было показано, что атовахон может снижать скорость метаболизма зидовудина до его глюкуронированного метаболита (AUC зидовудина в равновесном состоянии повышалась на 33%, максимальная концентрация глюкуронида в плазме снижалась на 19%). Маловероятно, что совместное применение зидовудина в дозировке 500 или 600 мг в день и атовахона в течение 3-х недель для лечения острой пневмоцистной пневмонии может привести к повышению частоты появления нежелательных реакций в связи с более высокой концентрацией зидовудина в плазме крови. Требуется особое наблюдение за пациентами, получающими длительную терапию атовахоном.

#### *Кларитромицин*

Кларитромицин в форме таблеток уменьшает всасывание зидовудина. Этого можно избежать при применении кларитромицина и зидовудина как минимум с двухчасовым интервалом.

#### *Ламивудин*

Одновременное применение зидовудина и ламивудина приводит к повышению экспозиции зидовудина на 13% и повышению пиковых концентраций в плазме крови на 28 %, однако общая экспозиция (AUC) существенно не изменялась. Данное явление не считается значимым в отношении безопасности пациентов, поэтому коррекция режима дозирования не требуется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

#### *Фенитоин*

Были получены сообщения о пониженной концентрации фенитоина у некоторых пациентов, получающих зидовудин, при этом у одного пациента, напротив, концентрация была повышена. Эти наблюдения указывают на необходимость тщательного контроля концентрации фенитоина у пациентов в случае его совместного с препаратом Акимасол.

#### *Пробенецид*

Имеются ограниченные данные, указывающие на увеличение среднего периода полувыведения зидовудина и его площади под кривой «концентрация-время» под действием пробенецида за счет снижения глюкуронирования. Выведение глюкуронида (и, возможно, зидовудина в свободном виде) почками в присутствии пробенецида уменьшается.

#### *Рифампицин*

Ограниченные данные указывают на то, что при одновременном применении зидовудина и рифампицина

AUC зидовудина уменьшается на  $48\% \pm 34\%$ . Клиническая значимость этого явления не установлена.

#### *Ставудин*

Зидовудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование ставудина при совместном применении, поэтому применение ставудина в сочетании с препаратом Акимасол не рекомендуется.

#### *Фенобарбитал*

Взаимодействие не изучено. Может незначительно увеличивать концентрацию зидовудина в плазме крови за счет индукции УДФ-ГТ. Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.

Сопутствующее применение вальпроевой кислоты, флуконазола или метадона с зидовудином может приводить к увеличению AUC зидовудина и соответствующему снижению его клиренса. Несмотря на то, что клиническое значение данного явления неизвестно, необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение в отношении возможных проявлений токсичности зидовудина.

Существуют и другие препараты, способные влиять на метаболизм зидовудина путем конкурентного ингибирования глюкуронирования или прямого ингибирующего действия на печеночный микросомальный метаболизм, в том числе ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и изопринозин. Следует тщательно оценить возможность лекарственных взаимодействий перед применением данных лекарственных препаратов, в частности, для длительной терапии, в сочетании с препаратом Акимасол.

Одновременное применение потенциально нефротоксичных и миелосупрессивных лекарственных препаратов (таких как пентамидин для системного применения, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин), особенно для краткосрочной терапии, также может повышать риск развития нежелательных реакций на зидовудин. При необходимости применения любого из указанных лекарственных препаратов в сочетании с препаратом Акимасол следует особенно тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели, и в случае необходимости снизить дозу одного или нескольких препаратов.

Сопутствующее применение рибавирина и зидовудина в некоторых случаях приводило к повышенному риску возникновения анемии, этот факт особенно важен для пациентов, в анамнезе которых отмечалась зидовудин-индуцированная анемия.

Поскольку лечение препаратом Акимасол не исключает риска оппортунистических инфекций, может возникнуть необходимость в рассмотрении возможности одновременной профилактической противомикробной терапии с применением ко-тримоксазола, пентамидаина в форме аэрозоля, пириметамина и ацикловира. Ограниченные данные, полученные в клинических исследованиях, не указывают на существенное повышение риска развития нежелательных реакций на зидовудин при применении данных лекарственных препаратов.

Препарат Акимасол не следует принимать с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.

#### **Особые указания**

##### ***Гиперчувствительность к абакавиру***

Применение препарата Акимасол связано с риском развития РГЧ, характеризующейся появлением лихорадки и/или сыпи и другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ может угрожать жизни и в редких случаях при неоказании соответствующего лечения могут привести к летальному исходу. Риск развития РГЧ при применении препарата Акимасол значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B\*5701. Однако РГЧ на абакавир были отмечены с меньшей частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.

##### ***Следует придерживаться следующих правил***

- Следует провести исследование на наличие аллеля HLA-B\*5701 до начала терапии препаратом Акимасол и так же до возобновления терапии препаратом Акимасол у пациентов с неизвестным статусом в отношении аллеля HLA-B\*5701, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.
- Не рекомендовано применение препарата Акимасол у пациентов с аллелем HLA-B\*5701 или у пациентов, у которых была заподозрена РГЧ во время применения любого другого лекарственного препарата, содержащего абакавир, независимо от статуса в отношении аллеля HLA-B\*5701.
- Каждому пациенту следует напомнить о том, что необходимо ознакомиться с инструкцией по применению, вложенной в упаковку препарата Акимасол. Также пациентам следует напомнить о том, что необходимо постоянно иметь при себе предупредительную карточку, прилагаемую к препарату.
- У всех пациентов, получающих терапию препаратом Акимасол, клинический диагноз подозреваемой РГЧ должен оставаться основой для принятия клинического решения.
- При подозрении на РГЧ терапия препаратом Акимасол должна быть немедленно прекращена даже в случае отсутствия аллеля HLA-B\*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Акимасол после

возникновения РГЧ может привести к угрожающей жизни реакции.

- Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинформировать о необходимости передачи оставшихся таблеток препарата Акимасол лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир после подозреваемой РГЧ на абакавир, может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов, которые могут включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и смерть.
- При рассмотрении вопроса о возобновлении терапии абакавиром после прекращения лечения любым препаратом, содержащим абакавир по любой причине должна быть установлена причина прекращения терапии вне зависимости от носительства пациентом аллеля HLA-B\*5701. Если РГЧ не может быть исключена, нельзя возобновлять применение препарата Акимасол или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир.
- Если РГЧ исключена, возможно возобновление терапии препаратом Акимасол. В редких случаях у пациентов, прекративших применение абакавира по причинам, отличным от симптомов РГЧ, также отмечалось развитие угрожающих жизни реакций в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром (см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»). Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития РГЧ при возобновлении терапии препаратом Акимасол или другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, и о том, что возобновление терапии препаратом Акимасол или другими лекарственными препаратами, содержащими абакавир, должно осуществляться только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.

### ***Клиническая картина РГЧ на абакавир***

РГЧ на абакавир были хорошо изучены в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появляются 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 реакции РГЧ на абакавир включают лихорадку и/или сыпь, как часть синдрома.

Другие признаки и симптомы, которые отмечают как проявление РГЧ на абакавир, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, что может привести к неправильной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита. Если при появлении симптомов, связанных с РГЧ, лечение абакавиром продолжается, они становятся более выраженными и могут принимать угрожающий жизни характер. В большинстве случаев подобные симптомы исчезают при прекращении приема абакавира.

### ***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 в виде отдельных препаратов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин, или их комбинаций. Подобные явления отмечались главным образом у женщин. Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, отсутствие аппетита, быструю потерю веса неясной этиологии, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Акимасол, в особенности пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая определенные лекарственные препараты и алкоголь). Пациенты с инфекцией вирусом гепатита С и пациенты, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут составлять группу особого риска. Применение препарата необходимо приостановить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (к которым относятся гепатомегалия и стеатоз, даже в отсутствие значительного повышения активностей аминотрансфераз), симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии либо при быстром повышении активностей аминотрансфераз.

### ***Митохондриальная дисфункция***

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, получавших внутриматерно и/или после рождения аналоги нуклеозидов. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Эти нежелательные реакции часто являются транзиторными. Были зарегистрированы некоторые неврологические расстройства с поздним началом (увеличение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются

ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Любой ребенок, даже ВИЧ-отрицательный, подвергавшийся внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, должен пройти клиническое и лабораторное обследование с целью исключения митохондриальной дисфункции в случае выявления соответствующих признаков или симптомов. Эти данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

### ***Липоатрофия***

Лечение зидовудином сопровождалось потерей подкожной жировой клетчатки. Частота возникновения и степень тяжести липоатрофии связаны с суммарной экспозицией. Такая потеря жировой клетчатки, которая наиболее выражена на лице, конечностях и ягодицах, может быть обратима лишь частично, и улучшение может наступить лишь через несколько месяцев после перехода на схему лечения, не содержащую зидовудин. Во время терапии зидовудином и другими препаратами, содержащими зидовудин, пациентов следует регулярно обследовать на предмет признаков липоатрофии, и при подозрении на развитие липоатрофии по возможности следует перейти на альтернативный режим терапии.

### ***Сывороточные липиды и глюкоза крови***

Концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

### ***Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения***

У пациентов, принимающих зидовудин, может наблюдаться анемия, нейтропения и лейкопения (обычно вторичная по отношению к нейтропении). Чаще всего данные явления встречаются при применении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки), а также в случаях, когда до начала лечения у пациента наблюдалось угнетение кроветворения, в частности, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Нейтропения также чаще встречается у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, концентрация гемоглобина и витамина В<sub>12</sub> в сыворотке были снижены еще до начала терапии зидовудином. Поэтому у пациентов, принимающих препарат Акимасол, необходимо тщательно мониторировать гематологические показатели.

Данные гематологические нарушения возникают обычно не ранее чем через 4-6 недель после начала терапии. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции в течение первых трех месяцев лечения анализ крови рекомендуется проводить по крайней мере каждые 2 недели, впоследствии, как минимум – ежемесячно. Для терапии, начатой на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, гематологические побочные реакции проявляются нечасто. В зависимости от общего состояния пациентов анализ крови можно проводить реже, например, каждые 1-3 месяца.

При развитии тяжелой анемии и выраженной миелосупрессии под действием препарата Акимасол, а также при наличии гематологических нарушений до начала лечения, например, при концентрации гемоглобина ниже 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или содержании нейтрофилов ниже  $1,0 \times 10^9/л$ , может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Поскольку изменить дозу зидовудина в составе препарата Акимасол нельзя, такие пациенты должны применять отдельные препараты зидовудина, абакавира и ламивудина.

### ***Панкреатит***

На фоне лечения абакавиром, ламивудином и зидовудином в редких случаях развивается панкреатит, хотя до настоящего времени неясно, обусловлен ли он действием этих препаратов или является следствием ВИЧ-инфекции. При появлении клинических признаков, симптомов или лабораторных признаков панкреатита лечение препаратом Акимасол следует немедленно прекратить.

### ***Заболевания печени***

Эффективность и безопасность препарата Акимасол не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Акимасол противопоказан пациентам с нарушением функции печени. У пациентов с изначально имеющимся нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при комбинированной АРТ. Таким пациентам необходимо наблюдение в соответствии со стандартной клинической практикой. При ухудшении состояния функции печени у таких пациентов следует рассмотреть возможность приостановления или отмены приема препарата.

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную АРТ, повышен риск развития серьезных и смертельно опасных побочных реакций со стороны печени. В случае сопутствующего применения противовирусной терапии гепатита В или С, следует обратиться к инструкциям по применению данных лекарственных препаратов. При отмене препарата Акимасол, у

пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять вирусную нагрузку, так как возможен рецидив гепатита после прекращения приема ламивудина, что может иметь более тяжелые последствия у пациентов с некомпенсированным поражением печени.

#### ***Сопутствующий гепатит В***

Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отмене ламивудина могут возникать клинические и лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены препарата Акимасол у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

#### ***Сопутствующий гепатит С***

При применении зидовудина в составе схемы лечения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы случаи обострения анемии на фоне приема рибавирина, точный механизм этого явления остается неизвестным. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение зидовудина с рибавирином. Если зидовудин уже включен в схему комбинированной антиретровирусной терапии, следует рассмотреть возможность его замены. Это особенно важно для пациентов с наличием индуцированной зидовудином анемии в анамнезе.

#### ***Синдром восстановления иммунитета***

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений на момент начала антиретровирусной терапии ее проведение может активизировать воспалительный процесс и привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. В качестве примера можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованную или очаговую микобактериальную инфекцию и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Появления любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное лечение.

#### ***Оппортунистические инфекции***

Применение препарата Акимасол или других антиретровирусных препаратов не исключает возможности развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих заболеваний.

#### ***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 поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

#### ***Передача ВИЧ-инфекции***

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе препаратом Акимасол, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах и контаминации крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

#### ***Инфаркт миокарда***

В результате проспективного, наблюдательного, эпидемиологического исследования с целью изучения частоты возникновения инфаркта миокарда у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, обнаружилась связь предшествующего, приема абакавира, в течение 6 мес., с повышенным риском развития инфаркта миокарда. По данным обобщенного анализа клинических исследований не наблюдалось повышения риска инфаркта миокарда, сопряженного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, неизвестны. В общем, доступные данные, полученные из наблюдательных когортных и контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь терапии абакавиром с риском инфаркта миокарда.

Тем не менее, с осторожностью следует назначать антиретровирусную терапию, включающую абакавир, пациентам с возможным риском возникновения ишемической болезни сердца. Необходимо принятие всех мер для минимизации модифицируемых факторов риска (таких, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение).

#### ***Сопутствующее лечение***

Пациентов следует предостеречь от самолечения с использованием каких бы то ни было препаратов.

### **Коррекция дозы**

При необходимости индивидуального подбора доз применяют отдельные препараты абакавира, ламивудина и зидовудина. В этом случае врач должен ознакомиться с инструкцией по применению каждого из этих препаратов.

### **Применение с другими антиретровирусными препаратами**

В настоящее время недостаточно данных по эффективности и безопасности одновременного применения препарата Акимасол с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеазы.

Препарат Акимасол не следует применять с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Следует избегать одновременного применения ставудина и зидовудина.

Применение ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

### **Предупредительная карточка для пациента**

#### **Внимание!**

**Акимасол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

**абакавир+зидовудин+ламивудин**

**Всегда носите с собой эту карточку!**

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

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

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

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

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

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Исследования влияния препарата Акимасол и входящих в его состав действующих веществ (абакавира, ламивудина и зидовудина) на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Фармакологические свойства действующих веществ не позволяют предсказать влияние препарата Акимасол на эти виды деятельности. При оценке способности пациента управлять автотранспортом и работать с механизмами следует учитывать его клиническое состояние и весь спектр нежелательных реакций препарата Акимасол.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 300 мг + 150 мг.

### **Первичная упаковка лекарственного препарата**

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

По 30, 60, 90, 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

### **Вторичная упаковка лекарственного препарата**

По 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению и предупредительной карточкой помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению и предупредительной карточкой помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

### **Срок годности**

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

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

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

тел.: 8-800-100-1550

[www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)