

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АЛАГЕТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Алагет

Международное непатентованное или группировочное наименование: Абакавир+
Ламивудин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Действующее вещество:

Абакавир сульфат	702 мг
в пересчете на абакавир	600 мг
Ламивудин	300 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: гипролоза низкозамещенная – 150,0 мг; гипромеллоза E15 – 3,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят) – 56,0 мг; натрия стеарилфумарат – 9,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 150,0 мг.

Состав пленочной водорастворимой оболочки: гипромеллоза E5 – 28,0 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 3,6 мг, полисорбат 80 – 0,4 мг, титана диоксид – 8,0 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: J05AR02

Фармакологическое действие***Фармакодинамика***

Абакавир и ламивудин относятся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Абакавир и ламивудин последовательно метаболизируются под действием внутриклеточных киназ до соответствующих трифосфатов (ТФ), которые выступают в качестве активных метаболитов. Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активный трифосфат абакавира) выступают в качестве субстрата и являются конкурентными ингибиторами

обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ. Однако, основное противовирусное действие препаратов обусловлено встраиванием монофосфата в цепочку ДНК, что приводит к обрыву репликации. Трифосфаты абакавира и ламивудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам клеток хозяина.

Исследование, в ходе которого 20 ВИЧ-инфицированных пациентов принимали абакавир (300 мг два раза в день ежедневно и один раз за 24 часа до взятия материала для проведения анализа), показало, что среднее геометрическое терминального внутриклеточного периода полувыведения карбовира-ТФ при равновесном состоянии составляет 20,6 ч. При этом среднее геометрическое периода полувыведения абакавира из плазмы в данном исследовании составило 2,6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели при приеме абакавира 600 мг 1 раз в день были одинаковы с таковыми при приеме абакавира 300 мг дважды в день в перекрестном клиническом исследовании на 27 ВИЧ-инфицированных пациентах. Внутриклеточное содержание карбовир-трифосфата в мононуклеарах периферической крови было выше при приеме абакавира в дозировке 600 мг 1 раз в день по сравнению с приемом абакавира 300 мг дважды в день (увеличение площади под кривой «концентрация-время» в состоянии равновесия за 24 часа ($AUC_{24,ss}$) на 32 %, максимальной суточной концентрации в состоянии равновесия ($C_{max,24,ss}$) – на 99 % и остаточной концентрации – на 18 %). У пациентов, принимавших ламивудин 300 мг один раз в день ежедневно, терминальный внутриклеточный период полувыведения ламивудина-ТФ увеличился с 16 до 19 ч, а период полувыведения ламивудина из плазмы увеличился с 5 до 7 ч. Исследование показателей фармакокинетики ламивудина, принимаемого в дозе 300 мг 1 раз в день в течение 7 дней по сравнению с приемом ламивудина 150 мг дважды в день в течение 7 дней, проведенное на 60 здоровых добровольцах, показало, что значения $AUC_{24,ss}$ и $C_{max,24,ss}$ для внутриклеточной концентрации ламивудин-ТФ в мононуклеарах периферической крови были одинаковы, однако минимальные значения при приеме ламивудина 300 мг 1 раз в день были ниже, чем при приеме ламивудина 150 мг дважды в день. Межсубъектная вариабельность концентрации ламивудина-ТФ внутри клетки была выше, чем в плазме. Эти результаты подтверждаются данными, полученными при приеме 300 мг ламивудина и 600 мг абакавира один раз в день ежедневно (эффективность и безопасность данной комбинации при приеме препаратов один раз в день ежедневно была также подтверждена и в ходе базового клинического исследования SNA30021).

Фармакодинамические эффекты

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток

при сочетании последнего с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ невирапином или ингибитором протеазы (ИП) ВИЧ ампренавиром. Не отмечалось антагонистических эффектов *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин, залцитабин и зидовудин).

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V, расположенном близко к активному центру вирусной ОТ. Эта мутация наблюдается как в условиях *in vitro*, так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, включающая ламивудин. При мутации в кодоне M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и существенно уменьшается способность вируса к репликации по данным исследований *in vitro*. В исследованиях *in vitro* установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться восприимчивыми к его действию, если у этих изолятов одновременно разовьется резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение подобных изменений до настоящего времени окончательно не определено.

Абакавир-резистентные изоляты ВИЧ-1 были выделены в условиях *in vitro*. Эти изоляты характеризуются определенными генотипическими изменениями в кодонах ОТ (кодона M184V, K65R, L74V и Y115F).

Устойчивость ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется медленно. Для клинически значимого увеличения IC_{50} (ингибирующая концентрация в отношении 50 % штаммов) в 8 раз относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации вирусного генома. Резистентные к абакавиру изоляты также могут обладать пониженной чувствительностью к ламивудину, залцитабину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или диданозину, однако сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину.

Развитие перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином и антиретровирусными препаратами других классов (например: ингибиторами протеазы ВИЧ и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ) маловероятно. Изоляты ВИЧ со сниженной чувствительностью к абакавиру были выделены у больных с неконтролируемой репликацией вируса, у которых предшествующее лечение другими НИОТ было неэффективно.

Маловероятно, что клинические изоляты вируса, имеющие три или более мутации, связанные с резистентностью к НИОТ, будут чувствительны к абакавиру.

Перекрестная резистентность, обусловленная M184V мутацией OT, ограничена классом нуклеозидных ингибиторов антиретровирусных препаратов. Зидовудин, ставудин, абакавир и тенофовир сохраняют свою антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных изолятов ВИЧ-1, несущих только M184V мутацию.

Фармакокинетика

Всасывание

Абакавир и ламивудин быстро и хорошо всасываются после перорального приема. Абсолютная биодоступность абакавира и ламивудина у взрослых при пероральном приеме составляет 83 % и 80 - 85 % соответственно. Среднее время до достижения максимальной концентрации в сыворотке (t_{max}) составляет около 1,5 ч и 1,0 ч для абакавира и ламивудина соответственно. После однократного перорального приема 600 мг абакавира средняя C_{max} составляет 4,26 мкг/мл, а средняя AUC_{∞} - 11,95 мкг·ч/мл. После многократного перорального приема ламивудина 300 мг один раз в день в течение семи дней средняя равновесная C_{max} составляет 2,04 мкг/мл, а средняя AUC_{24} - 8,87 мкг·ч/мл.

Распределение

Исследования показали, что при внутривенном введении средний кажущийся объем распределения абакавира и ламивудина составляет 0,8 и 1,3 л/кг соответственно. В условиях *in vitro* изучение было установлено, что при введении в терапевтических концентрациях абакавир плохо или умеренно (~49%) связывается с белками плазмы крови человека. Ламивудин демонстрирует линейное изменение фармакокинетических показателей при использовании терапевтических доз и плохо связывается с белками плазмы крови (менее 36%). Это указывает на низкую вероятность варианта взаимодействия с другими лекарственными препаратами, при котором происходит вытеснение препаратов из связи с белками плазмы.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что абакавир и ламивудин проникают в центральную нервную систему (ЦНС) и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). Было установлено, что AUC для СМЖ составляет от 30 до 44% от значения AUC для плазмы. Пиковая концентрация абакавира в СМЖ при приеме препарата в дозе 600 мг два раза в день в 9 раз превышает IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л. Среднее отношение концентрации ламивудина в СМЖ к его концентрации в сыворотке спустя 2-4 ч после перорального приема препарата составляет примерно 12 %. Истинная степень проникновения ламивудина в ЦНС, также как и клиническое значение этого явления до настоящего времени не

установлены.

Метаболизм

Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени, в неизменном виде выделяется почками менее 2 % принятой дозы препарата. У человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'-карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'-глюкуронида, составляющего около 66 % от общей введенной дозы препарата. Указанные метаболиты экскретируются почками.

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

Выведение

Средний период полувыведения абакавира составляет приблизительно 1,5 часа. После многократного перорального приема абакавира (300 мг два раза в день) не наблюдается значительного накопления абакавира. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующим выведением метаболитов преимущественно через почки. В моче обнаруживается приблизительно 83% принятой дозы абакавира в виде метаболитов и в неизменном виде. Остальная часть выводится через кишечник.

Период полувыведения ламивудина составляет от 5 до 7 часов. Средний общий клиренс ламивудина равен приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую часть которого составляет почечный клиренс (более 70%), осуществляемый органической катионной транспортной системой.

Особые группы пациентов

Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается в форме раствора для приема внутрь и таблеток при приеме внутрь у детей. Было продемонстрировано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова для обеих лекарственных форм при одинаковой дозировке. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, достигается такая же экспозиция в плазме крови, как у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция в плазме крови выше, чем у детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, в связи с приемом более высоких доз в мг/кг при приеме таблеток. Фармакокинетические исследования у детей

показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{24} приему такой же дозы препарата в форме раствора для приема внутрь или таблеток, разделенной на 2 приема.

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66%) была ниже и более вариабельна у детей в возрасте до 12 лет. У детей при приеме таблеток значения AUC_{∞} и C_{max} ламивудина в плазме крови были выше, чем при приеме раствора для приема внутрь. У детей, получающих ламивудин в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови находится в диапазоне значений, отмеченных у взрослых. У детей, получающих ламивудин в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови выше, чем у детей, получающих раствор для приема внутрь, из-за более высоких доз в мг/кг и более высокой биодоступности при приеме таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»). Фармакокинетические исследования ламивудина у детей показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{24} приему препарата 2 раза в сутки при одинаковой суточной дозе как для раствора для приема внутрь, так и для таблеток.

Нарушения функции печени

Имеются данные о фармакокинетике абакавира и ламивудина, полученные при отдельном применении препаратов. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5-6 по шкале Чайлд-Пью). В ходе исследования было установлено, что AUC абакавира в среднем увеличилась в 1,89 раза, а период полувыведения - в 1,58 раза. При заболеваниях печени AUC отдельных метаболитов препарата не изменялась. Однако скорость образования и выведения этих метаболитов снизилась. Пациентам с нарушениями функции печени легкой степени необходимо уменьшить суточную дозу абакавира. Для лечения таких пациентов следует применять препарат, содержащий только абакавир. Исследований фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не проводилось. Предполагается, что у таких пациентов концентрация абакавира в плазме будет характеризоваться значительной вариабельностью и будет существенно повышенной. В связи с этим, применение препаратов, содержащих абакавир, противопоказано у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени.

Данные, полученные при применении ламивудина у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени, свидетельствуют о том, что значительных изменений фармакокинетических показателей препарата при нарушении функции

печени не происходит.

Нарушения функции почек

Имеются данные о фармакокинетике абакавира и ламивудина, полученные при отдельном применении препаратов. Абакавир метаболизируется, главным образом, в печени. Примерно 2% абакавира выводится в неизменном виде почками. Фармакокинетические показатели абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нормальной функцией почек практически не различаются. Исследования показали, что у пациентов с нарушенной функцией почек концентрация (AUC) ламивудина в плазме возрастает за счет снижения клиренса. В связи с необходимостью снижения дозы ламивудина у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, то таким пациентам следует назначать монопрепарат ламивудина.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии взрослых и детей с массой тела не менее 25 кг.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к абакавиру или ламивудину, 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 отсутствием рекомендованного режима дозирования));
- Нарушение функции почек (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования));
- Масса тела менее 25 кг (в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования).

С осторожностью

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Алагет, особенно у пациентов с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска развития заболевания печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

При назначении терапии антиретровирусными средствами, включая абакавир, необходимо учитывать существующий риск развития ишемической болезни сердца.

Применение препарата Алагет не рекомендуется и/или его следует избегать в комбинации со следующими препаратами:

- любые другие лекарственные препараты, содержащие ламивудин;

- комбинация триметоприм+сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) в высоких дозах для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и токсоплазмоза;
- эмтрицитабин или эмтрицитабин-содержащие комбинации с фиксированной дозой, а также другие аналоги цитидина;
- кладрибин.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Исследования на животных показали, что ни абакавир, ни ламивудин не влияют на фертильность.

Беременность

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному, следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт у беременных женщин.

Исследования по применению абакавира у животных продемонстрировали токсическое воздействие на развивающийся эмбрион и плод у крыс, однако у кроликов данного эффекта не наблюдалось. Исследования по применению ламивудина у животных показали увеличение ранней эмбриональной смертности у кроликов, однако у крыс данного эффекта не наблюдалось. Действующие вещества препарата Алагет могут ингибировать репликацию клеточной ДНК, а также, как было показано в ходе исследований на животных, абакавир способен проявлять канцерогенные свойства. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Было установлено, что у человека возможна передача абакавира и ламивудина через плаценту.

В исследованиях по применению абакавира у беременных женщин более 800 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра продемонстрировали отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра также демонстрируют отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. Данные о применении препарата Алагет во время беременности отсутствуют, однако на основе вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что при применении препарата Алагет у человека риск врожденных патологий невысок.

Для ВИЧ-инфицированных женщин с ко-инфекцией гепатита, которые проходят лечение ламивудином-содержащим лекарственным препаратом, таким как Алагет, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения терапии ламивудином.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде.

Период грудного вскармливания

Абакавир и его метаболиты проникают в молоко у кормящих крыс. Абакавир также проникает в грудное молоко у людей.

По результатам исследования более чем 200 пар «мать/ребенок», проходящих лечение ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании у матерей, проходящих лечение ВИЧ, очень низка (< 4 % от концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно уменьшается до неопределяемого уровня при достижении грудными младенцами 24-недельного возраста. Данные о безопасности применения абакавира и ламивудина у детей в возрасте менее трех месяцев отсутствуют.

ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Способ применения и дозы

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. В связи с невозможностью коррекции дозы при использовании комбинированных таблеток с фиксированными дозировками компонентов препарат не следует назначать взрослым и подросткам, чей вес составляет менее 25 кг.

Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. Комбинированные препараты с фиксированными дозами компонентов противопоказано применять, когда может возникнуть необходимость в коррекции дозы, например, при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, а также при печеночной недостаточности. В случае прекращения приема препарата Алагет или при необходимости коррекции дозы абакавир или ламивудин следует назначать в качестве монопрепаратов. В подобных ситуациях врач должен ознакомиться с инструкциями по применению указанных лекарственных препаратов.

Группы пациентов

Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг

Рекомендованная доза – 1 таблетка один раз в сутки ежедневно.

Дети с массой тела до 25 кг

Не рекомендуется применять препарат для лечения детей с массой тела менее 25 кг в связи с отсутствием рекомендованного режима дозирования. Для подбора терапии лечащим врачам рекомендуется обратиться к инструкциям по применению ламивудина и абакавира.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира и ламивудина у пациентов старше 65 лет не изучена. При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать повышенную частоту нарушений работы печени, почек, сердца, других сопутствующих заболеваний, а также применение других лекарственных препаратов. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата в данной возрастной группе по причине связанных с возрастом изменений, таких как снижение функции почек и изменение параметров крови.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), может потребоваться уменьшение дозы абакавира. В связи с невозможностью уменьшения дозы при использовании комбинированного препарата, следует применять отдельные препараты абакавира и ламивудина. Алагет противопоказано применять у пациентов с нарушениями функции печени.

Побочное действие

Поскольку Алагет является комбинированным препаратом, то возможно проявление нежелательных реакций, характерных для абакавира и ламивудина. Для многих перечисленных ниже нежелательных реакций остается неясным, связано ли их появление с действием активных веществ данного препарата, одновременным использованием других лекарственных препаратов (применяющихся для лечения ВИЧ-инфекции), или они являются проявлением основного заболевания.

Характерные для приема абакавира или ламивудина нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (> 1/10), *часто* (> 1/100 и < 1/10), *нечасто* (> 1/1 000 и < 1/100), *редко* (>1/10 000 и <1/1 000), *очень редко* (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Многие из представленных нежелательных реакций (тошнота, рвота, диарея, повышение температуры, апатия, сыпь) часто возникают у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому пациентов с любым из этих симптомов следует тщательно обследовать с целью исключения реакции гиперчувствительности (РГЧ). Если прием комбинированного препарата был прекращен в связи с возникновением одного из этих симптомов, и затем было принято решение о возобновлении приема абакавира, его следует начинать только под непосредственным наблюдением врача.

Были зарегистрированы очень редкие случаи мультиформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, для которых гиперчувствительность к абакавиру не может быть исключена. В таких случаях следует прекратить применение лекарственных препаратов, содержащих абакавир, без возможности возобновления.

Помимо нежелательных реакций, описанных в клинических исследованиях, в таблице ниже представлены нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении абакавира и ламивудина. Данные реакции были выбраны для включения в таблицу ввиду возможной причинной связи с абакавиром и/или ламивудином.

Данные клинических исследований и пострегистрационные данные

Система организма	Абакавир	Ламивудин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	—	<i>Нечасто:</i> нейтропения (иногда серьезная), анемия (иногда серьезная), тромбоцитопения <i>Очень редко:</i> истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Часто:</i> гиперчувствительность	—
Нарушения со стороны	<i>Часто:</i> анорексия	<i>Очень редко:</i> лактоацидоз

стороны обмена веществ и питания	Очень редко: лактоацидоз	
Нарушения стороны нервной системы	Часто: головная боль	Часто: головная боль, бессонница Очень редко: описаны случаи развития периферической нейропатии (или парестезии)
Нарушения стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	—	Часто: кашель, назальные симптомы
Нарушения стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: тошнота, рвота, диарея Редко: описаны случаи развития панкреатита, однако причинно-следственная связь с приемом абакавира не установлена	Часто: тошнота, рвота, боль или спазмы в животе, диарея Редко: повышение активности сывороточной амилазы. Описаны случаи развития панкреатита
Нарушения стороны печени и желчевыводящих путей	—	Нечасто: временное повышение биохимических показателей функции печени (АСТ, АЛТ) Редко: гепатит
Нарушения стороны кожи и подкожных тканей	Часто: сыпь (без системных симптомов) Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Часто: сыпь, алопеция Редко: ангионевротический отек
Нарушения стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	—	Часто: артралгия, поражения мышц Редко: рабдомиолиз
Общие расстройства	Часто: повышение температуры	Часто: чувство усталости,

<i>и нарушения в месте введения</i>	тела, вялость, чувство усталости	недомогание, повышение температуры тела
-------------------------------------	----------------------------------	---

* нежелательные реакции, описанные в клинических исследованиях

Дети

Данные по безопасности, подтверждающие однократное дозирование комбинированного препарата у детей, были получены в исследовании ARROW (COL105677), в котором 699 детей, инфицированных ВИЧ-1, получали абакавир и ламивудин 1 или 2 раза в сутки. В данной группе 104 ребенка, инфицированных ВИЧ-1, с массой тела не менее 25 кг получали абакавир и ламивудин в составе комбинированного препарата 1 или 2 раза в сутки. Не было выявлено никаких дополнительных сигналов по безопасности у детей, принимавших препарат 1 или 2 раза в сутки, по сравнению с взрослыми.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

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 повышение температуры тела и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции могут также протекать без сыпи или повышения температуры тела. Другие основные симптомы включают в себя симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, симптомы со стороны 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**, изъязвления 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: **головная боль**, парестезии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лимфопения.

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

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

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: **повышение температуры тела, сонливость, недомогание**, отек, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия.

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

Подробную информацию о клиническом ведении случая подозреваемой РГЧ на абакавир смотрите в разделе «Особые указания».

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

Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у пациентов с ВИЧ, включая уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение внутрибрюшного и висцерального жира, увеличение молочных желез и дорсоцервикальное отложение жира («горб буйвола»). Применение комбинированной АРТ было ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной АРТ могут возникнуть воспалительные реакции на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции. Также были зарегистрированы случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит), происходящих в условиях иммунной реактивации, однако представленные сроки проявления заболевания являются более разнообразными, и эти явления могут произойти через много месяцев после начала терапии.

Были зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно, у пациентов с общепризнанными факторами риска, на поздней стадии ВИЧ-инфекции либо при длительной комбинированной АРТ. Частота возникновения данного явления неизвестна.

Передозировка

Симптомы

Не было выявлено специфических симптомов или признаков острой передозировки абакавира и ламивудина кроме симптомов, перечисленных в разделе «Побочное действие».

Лечение

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача (с целью выявления признаков токсического действия препарата). При необходимости проводят стандартную поддерживающую терапию. В связи с тем, что ламивудин может быть выведен из организма путем диализа, лечение передозировки должно включать непрерывный гемодиализ (хотя исследований с целью изучения возможностей гемодиализа при передозировке препарата не проводилось). В настоящее время не известно, способствуют ли перитонеальный диализ и гемодиализ выведению из организма абакавира.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку препарат Алагет содержит абакавир и ламивудин, он может вступать в любые лекарственные взаимодействия, характерные для каждого из этих компонентов по отдельности. В ходе клинических исследований не были выявлены клинически значимые взаимодействия между абакавиром и ламивудином.

Абакавир метаболизируется ферментами УДФ-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ) и алкогольдегидрогеназой. Одновременное применение индукторов или ингибиторов ферментов УГТ, либо соединений, которые выводятся с участием алкогольдегидрогеназы, может повлиять на экспозицию абакавира. Ламивудин выводится из организма почками посредством активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов (ОСТ); совместное применение ламивудина с ингибиторами ОСТ может увеличить экспозицию ламивудина.

Абакавир и ламивудин незначительно метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450 (например, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не оказывают ингибирующее или индуцирующее действие на данную ферментную систему. Таким образом, взаимодействие абакавира и ламивудина с антиретровирусными препаратами классов ИП и ННИОТ, а также другими лекарственными препаратами, метаболизм

которых происходит при участии основных ферментов системы цитохрома P450, маловероятно.

Препарат Алагет не следует применять одновременно с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

Представленный ниже перечень взаимодействий не следует считать исчерпывающим, однако в нем отражены типичные представители исследованных классов лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты по областям применения	Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%) (возможный механизм)	Рекомендации относительно совместного применения
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется.
Диданозин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Зидовудин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	
Зидовудин + ламивудин Зидовудин в дозе 300 мг однократно Ламивудин в дозе 150 мг однократно	Ламивудин: AUC ↔ Зидовудин: AUC ↔	
Эмтрицитабин + ламивудин	—	Препарат Алагет не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, например, эмтрицитабином, в связи с его сходством с данными препаратами.
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + абакавир	Взаимодействие не изучено	Коррекция дозы препарата Алагет не требуется. В случаях, когда одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты
Триметоприм + сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) + ламивудин	Ламивудин: AUC ↑ 40 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔	

(160 мг + 800 мг один раз в сутки в течение 5 суток + 300 мг однократно)	(ингибирование системы транспорта органических катионов)	должны находиться под клиническим наблюдением. Совместное применение с высокими дозами триметоприма + сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> (пневмоцистная пневмония), и токсоплазма не изучено, и его следует избегать.
--	--	---

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Рифампицин + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное уменьшение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Рифампицин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Фенобарбитал + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное уменьшение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Фенобарбитал + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Фенитоин + абакавир	Взаимодействие не изучено. Возможно незначительное уменьшение концентрации абакавира в плазме крови вследствие индуцирования УДФ-ГТ.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы. Необходимо контролировать концентрацию фенитоина.

Фенитоин + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)		
Ранитидин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется.
Ранитидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов только частично.	
Циметидин + абакавир	Взаимодействие не изучено.	Коррекция дозы не требуется.
Циметидин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин выводится путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов только частично.	
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кладрибин + ламивудин	Взаимодействие не изучено. <i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к возможному риску потери эффективности кладрибина в случае их комбинирования	Таким образом, одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендуется.

	в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможное взаимодействие между ламивудином и кладрибином.	
ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метадон + абакавир (от 40 мг до 90 мг один раз в сутки в течение 14 суток + 600 мг однократно, затем 600 мг два раза в сутки в течение 14 суток)	Абакавир: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Метадон: CL/F ↑ 22 %	Коррекция дозы препарата Алагет не требуется. Для большинства пациентов необходимость в коррекции дозы метадона маловероятна; в отдельных случаях может потребоваться повторное титрование дозы метадона.
Метадон + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
РЕТИНОИДЫ		
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин) + абакавир	Взаимодействие не изучено. Существует вероятность взаимодействия в связи с общим путем выведения с участием алкогольдегидрогеназы.	Недостаточно данных для рекомендации коррекции дозы.
Ретиноидные соединения (например, изотретиноин) + ламивудин Исследования взаимодействия не проводились.	Взаимодействие не изучено.	
ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Этанол + абакавир (0,7 г/кг однократно + 600 мг однократно)	Абакавир: AUC ↑ 41 % Этанол: AUC ↔ (ингибирование)	Коррекция дозы не требуется.

	алкогольдегидрогеназы)	
Этанол + ламивудин	Взаимодействие не изучено.	
Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) + ламивудин	Ламивудин в форме раствора для приема внутрь, 300 мг, однократно Ламивудин: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата Алагет и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол либо другие многоатомные спирты или моносахаридные спирты, обладающие осмотическими свойствами (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения этих препаратов.

Сокращения: ↑ = увеличение; ↓ = уменьшение; ↔ = нет существенных изменений; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; CL/F = кажущийся общий клиренс.

Дети

Исследования по оценке лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

Особые указания

В данном разделе представлены особые указания относительно применения абакавира и ламивудина. Не существует дополнительных особых указаний, относящихся к комбинированному препарату Алагет.

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью АРТ существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными руководствами.

Реакции гиперчувствительности

Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся повышением температуры тела и/или появлением сыпи и другими симптомами, свидетельствующими о полиорганном поражении. РГЧ наблюдались при применении абакавира, некоторые из них представляли угрозу для жизни и в редких случаях приводили к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения.

Риск развития РГЧ при применении абакавира повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Вместе с тем, РГЧ к абакавиру также наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями данного аллеля.

Следует придерживаться следующих правил:

- Статус в отношении аллеля HLA-B*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии.
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение препаратом Алагет у пациентов с положительным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, а также у пациентов с отрицательным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701, у которых ранее была заподозрена РГЧ к абакавиру во время терапии с применением абакавира.
- При подозрении на РГЧ **терапия препаратом Алагет должна быть немедленно прекращена**, даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии препаратом Алагет после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения препаратом Алагет по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение препарата Алагет или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир**.
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ к абакавиру может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ, как правило, протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход.

- Пациентов с подозрением на РГЧ следует проинструктировать о необходимости передачи оставшихся таблеток препарата Алагет лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.

Клиническая картина РГЧ к абакавиру

РГЧ к абакавиру были хорошо изучены в рамках клинических исследований и во время последующего 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 проведения терапии.**

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

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

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

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, в ходе АРТ аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или в комбинации, включая абакавир и ламивудин. Большинство этих случаев были описаны у женщин.

Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются симптомы нарушения пищеварения (тошнота, рвота и боль в животе), общая слабость, анорексия, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Алагет, в особенности, пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных

лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, которые получают лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут представлять группу особого риска. Применение препарата Алагет необходимо прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (в том числе гепатомегалии и стеатоза, даже в отсутствие значительного повышения активности трансаминаз), в условиях симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии, либо при быстром повышении активности аминотрансфераз.

Масса тела и метаболические параметры

Во время АРТ может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть в какой-то степени связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Контроль концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Панкреатит

Зарегистрированы случаи панкреатита, однако причинно-следственная связь с применением абакавира и ламивудина точно не установлена.

Риск вирусологической неудачи

Тройная нуклеозидная терапия

Зарегистрирована высокая частота развития вирусологической неудачи и резистентности на раннем этапе лечения при совместном применении абакавира и ламивудина с тенофовира дизопроксила фумаратом при режиме дозирования один раз в сутки.

Риск вирусологической неудачи при применении препарата Алагет может быть выше, чем в случае других возможных вариантов терапии.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Алагет не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Препарат Алагет противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

У пациентов с изначально существующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени при кАРТ. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в

соответствии со стандартной клинической практикой. При наличии признаков ухудшения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения терапии.

Пациенты с коинфекцией вирусом хронического гепатита В или С

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие кАРТ, подвержены повышенному риску развития серьезных и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии по поводу гепатита В или С следует обратиться к соответствующим инструкциям по применению для этих лекарственных препаратов.

В случае, если ламивудин применяется одновременно для лечения ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), за дополнительной информацией относительно использования ламивудина для лечения инфекции вирусом гепатита В следует обратиться к инструкции по медицинскому применению ламивудин-содержащих препаратов, которые показаны для лечения HBV.

При прекращении применения препарата Алагет у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В рекомендуется проведение периодического контроля печеночных проб и маркеров репликации HBV, так как прекращение приема ламивудина может привести к обострению гепатита.

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны в различной степени влиять на митохондриальную функцию, что наиболее выражено при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, которые подвергались воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом это относится к схемам лечения, содержащим зидовудин. Основные нежелательные реакции включали гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие

национальные рекомендации по применению АРТ у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Синдром восстановления иммунитета

На момент начала кАРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (также известна как пневмоцистная пневмония). Появление любых симптомов воспаления требует обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

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

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что применение препарата Алагет или любой другой АРТ не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования продемонстрировали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и применением абакавира. В них принимали участие в основном пациенты, ранее получавшие АРТ. Данные клинических исследований показали ограниченное количество случаев инфаркта миокарда и не позволяют исключить незначительное повышение риска его возникновения. В целом, доступные данные, полученные от наблюдаемых когорт и в ходе рандомизированных исследований,

несколько противоречивы и таким образом не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. На сегодняшний день не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное повышение риска. При назначении препарата Алагет следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Лекарственные взаимодействия

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

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендовано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Специальных исследований влияния абакавира или ламивудина на способность управлять транспортными средствами или механизмами не проводилось. Кроме того, негативное влияние на такие виды деятельности нельзя прогнозировать, исходя из фармакологии данных лекарственных препаратов. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами или механизмами следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата Алагет.

Форма выпуска

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

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 из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. 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 помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

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

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

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей:

Акционерное общество «Фармасинтез» (АО «Фармасинтез»), Россия, 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3/ Акционерное общество «Фармасинтез» (АО «Фармасинтез»), Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р.Люксембург, д. 184

тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com

Вице-президент по качеству и
регуляторным вопросам
АО «Фармасинтез»



Малых Н.Ю.