

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Олитид

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

150 мг, 300 мг, 600 мг

АО «Фармасинтез», Россия

Регистрационный номер: ЛП-002263 от 04.10.2013

Торговое название препарата: Олитид

Международное непатентованное название препарата:

Абакавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Описание

Дозировка 150 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Дозировка 300 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Дозировка 600 мг: овальные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

Состав

Действующее вещество:

Абакавир сульфат: 175,5 мг 351,0 мг 702,0 мг

что соответствует 150,0 мг 300,0 мг 600,0 мг

содержанию абакавира:

Вспомогательные вещества:

Ядро: Гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) – 2,5 мг/ 5,0 мг/ 10,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия тип «А» (примогель) – 12,0 мг/ 24,0 мг/ 48,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 2,6 мг/ 5,2 мг/10,4 мг; магния стеарат – 3,0 мг/ 6,0 мг/ 12,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая 101/102 – 53,5 мг/107,0 мг/214,0 мг; крахмал картофельный – 3,9 мг/ 7,8 мг/ 15,6 мг. **Готовая водорастворимая пленочная оболочка:** 7,0 мг/ 14,0 мг/ 28,0 мг (состав оболочки: Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – 74,5 %, полиэтиленгликоль 6000 (Макрогол 6000) – 14,3 %, диоксид титана – 6,6 %, тальк – 2,3 %, коповидон – 2,3 %).

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ]средство.

КОД АТХ: J05AF06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Абакавир является нуклеозидным аналогом ингибиторов обратной транскриптазы. Это мощный селективный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невриаину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму карбовир-5'-трифосфат (карбовир-ТФ). По данным исследований *in vitro*, его механизм действия в отношении ВИЧ представляет собой ингибирование фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи и остановке цикла репликации вируса.

Не отмечалось антагонизма противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невриапином или ингибитором протеазы ВИЧ (ИП ВИЧ) ампренавином.

Фармакодинамические эффекты

Резистентные к абакавиру штаммы ВИЧ-1 были получены *in vitro* и характеризуются специфичными генотипическими изменениями в кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115F). Резистентность вируса

к абакавиру *in vitro* и *in vivo* формируется относительно медленно. Для клинически значимого увеличения IC₅₀ (ингибирующая концентрация в отношении 50 % штаммов) в 8 раз относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации.

Резистентные к абакавиру штаммы могут также проявлять сниженную чувствительность к ламивудину, залцитабину и/или диданозину, но сохранять чувствительность к зидовудину и ставудину. Развитие перекрестной резистентности между абакавиром и ингибиторами протеазы ВИЧ или ННИОТ маловероятно. Неэффективность терапии первой линии, включающей абакавир, ламивудин и зидовудин, преимущественно связана с единичной мутацией M184V, что сохраняет возможность широкого выбора режимов терапии второй линии.

Абакавир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) и уменьшает содержание в ней РНК ВИЧ-1. В сочетании с другими антиретровирусными препаратами абакавир может сыграть роль в профилактике развития неврологических осложнений ВИЧ-инфекции и замедлять появление резистентных штаммов в ЦНС.

По данным исследования у 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших абакавир в дозе 300 мг два раза в сутки и только одну дозу 300 мг за 24 ч до взятия проб для анализа, среднее геометрическое значение конечного внутриклеточного периода полувыведения карбовира-ТФ в равновесном состоянии составило 20,6 ч, в то время как среднее геометрическое значение периода полувыведения абакавира из плазмы крови составило 2,6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели при применении абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки сравнивали с таковыми при применении абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки в перекрестном клиническом исследовании с участием 27 ВИЧ-инфицированных пациентов.

Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки по показателям AUC в состоянии равновесия за 24 ч (AUC_{24,SS}, выше на 32 %), максимальной суточной концентрации в состоянии равновесия за 24 ч (C_{max24,ss}, выше на 99 %) и остаточной концентрации в равновесном состоянии за 24 ч (C_{min24,ss}, выше на 18%) по сравнению с применением абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки, что свидетельствует о возможности применения препарата у ВИЧ-инфицированных пациентов в дозе 600 мг один раз в сутки. Эффективность и безопасность препарата при применении один раз в сутки была также показана в базовом клиническом исследовании (CNA30021).

Фармакокинетика

Всасывание

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

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

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

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

Распределение

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

Исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при этом отношение АУС абакавира в СМЖ к АУС абакавира в плазме крови составляет 30-44 %. В фармакокинетическом исследовании фазы I изучалось проникновение абакавира в СМЖ после применения в дозе 300 мг два раза в сутки. Средняя концентрация абакавира в СМЖ достигалась через 1,5 ч после приема и составляла 0,14 мкг/мл. В другом фармакокинетическом исследовании при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки его концентрация в СМЖ со временем повышалась от примерно 0,13 мкг/мл через 0,5-1 ч после приема до примерно 0,74 мкг/мл через 3-4 ч после приема. Хотя максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 ч, наблюдаемые значения в 9 раз превышают IC_{50} абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л.

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

Метаболизм

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

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается при применении у детей в форме таблеток. Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием один раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-24} приему такой же общей суточной дозы препарата, разделенной на два раза в сутки при применении абакавира в форме таблеток.

Отсутствуют достаточные данные по безопасности для рекомендации применения абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что при применении у новорожденных в возрасте до 30 дней в дозе 2 мг/кг наблюдаются сходные или более высокие значения АУС по сравнению с применением дозы 8 мг/кг у детей старшего возраста.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Показания к применению

ВИЧ-инфекция у взрослых и детей (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту препарата, печеночная недостаточность, детский возраст до 3 лет и масса тела менее 14 кг (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

Беременность, пациенты с возможным риском возникновения ишемической болезни сердца.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (безопасность применения не установлена). На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат Олитид принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые, дети и подростки с массой тела более 30 кг

Рекомендуемая суточная доза составляет 600 мг. Препарат назначают в дозе 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки.

Дети в возрасте 3 лет и старше с массой тела менее 30 кг

Детям с массой тела от 14 до 21 кг рекомендуемая доза составляет 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки.

Детям с массой тела более 21 кг и менее 30 кг рекомендуемая доза составляет 150 мг утром и 300 мг вечером или 450 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек:

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

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Олитид у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано.

Побочное действие

Для многих зарегистрированных нежелательных реакций остается неясным, связано ли их развитие с применением

абакавира либо широкого спектра лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются проявлением основного заболевания.

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

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

Большинство перечисленных ниже нежелательных реакций не являются ограничивающими лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (> 1/10), *часто* (> 1/100 и <1/10), *нечасто* (> 1/1000 и <1/100), *редко* (> 1/10000 и <1/10000), *очень редко* (<1/10 000).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: потеря аппетита, гиперлактатемия.

Редко: лактоацидоз.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, диарея.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (при отсутствии системных проявлений).

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: лихорадка, сонливость, утомляемость.

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

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

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов

грудной клетки и средостения

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

Нарушения со стороны нервной системы/психики

головная боль, парестезия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

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

Метаболические параметры

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

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Остеонекроз

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

Дети

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

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

Передозировка

Симптомы: В клинических исследованиях пациенты получали однократные дозы абакавира до 1200 мг и суточные дозы до 1800 мг. Сообщений о побочных реакциях не было. Действие более высоких доз абакавира неизвестно.

Лечение: В случае передозировки необходим контроль состояния пациента с целью выявления признаков интоксикации и своевременного начала лечения. При необходимости назначается симптоматическая терапия. Нет данных о возможности выведения абакавира с помощью гемодиализа и перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования *in vitro* и анализ основных известных путей метаболизма абакавира указывают на то, что его взаимодействие с другими препаратами маловероятно. Абакавир характеризуется отсутствием способности к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P₄₅₀. В исследованиях *in vitro* также показано, что абакавир не вступает во взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6. Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы ВИЧ и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P₄₅₀, маловероятно. Клинические исследования показали отсутствие клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.

Мощные индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, при их воздействии на УДФ-глюкуронилтрансферазу могут незначительно уменьшать концентрацию абакавира в плазме крови.

Влияние абакавира на фармакокинетику других веществ

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

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

Влияние других веществ на фармакокинетику абакавира

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

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

Лекарственные взаимодействия, связанные с абакавиром

Этанол

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

Метадон

По данным фармакокинетического исследования при

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

Ретиноиды

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

Особые указания

Гиперчувствительность

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

Следует придерживаться следующих правил:

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

Клиническая картина РГЧ к абакавиру

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

Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь как часть синдрома. Другие признаки и симптомы,

которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита.

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

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

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

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

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

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

Лактоацидоз, как правило, развивался спустя несколько месяцев терапии.

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

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

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

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подверженных воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипидемия).

Данные нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие неврологические расстройства с поздним началом (повышенный тонус мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические

расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами.

Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Масса тела и метаболические параметры

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

Панкреатит

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

Терапия, содержащая три НИОТ

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

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

Заболевания печени

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

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

Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом

В или С

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

Заболевания почек

Препарат Олитид не должен назначаться пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым

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

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

Остеонекроз

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

Оппортунистические инфекции

Применение препарата Олитид или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача ВИЧ-инфекции

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

Инфаркт миокарда

Наблюдательные исследования продемонстрировали наличие связи между развитием инфаркта миокарда и применением абакавира. В них принимали участие в основном пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Данные клинических исследований показали ограниченное количество случаев инфаркта миокарда и не позволяют исключить небольшое повышение риска его возникновения. В целом, данные, полученные от наблюдаемых когорт и в ходе рандомизированных исследований, несколько противоречивы и, таким образом, не позволяют ни подтвердить, ни опровергнуть причинно-следственную связь между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. На сегодняшний день не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное увеличение риска. При назначении препарата Олитид следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курения, артериальной гипертензии и гиперлипидемии).

Предупредительная карточка для

пациента

Внимание!

**Олитид, таблетки, покрытые
пленочной оболочкой**

Абакавир

Всегда носите с собой эту карточку

Поскольку препарат Олитид содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих препарат Олитид, 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 Олитид в случае, если:**

1) у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ

2) у Вас появился один или более симптомов по крайней мере из ДВУХ перечисленных ниже групп:

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

Если Вы прекратили прием препарата Олитид в результате этой реакции, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ препарат Олитид или любой другой препарат, содержащий абакавир**, так как в течение нескольких часов это может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось специальных исследований по изучению влияния абакавира на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Тем не менее, пациентам, принимающим абакавир, необходимо соблюдать меры предосторожности, либо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызывать такие побочные эффекты как сонливость, головная боль.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 150 мг, 300 мг и 600 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 с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром – эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в транспортную тару.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром – эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в транспортную тару.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск,

ул. Р. Люксембург, д. 184, тел.: (3952) 55-03-55,

факс: (3952) 55-03-25