

современного 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 феноитон, 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 IB1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или P-гликопротеина (P-gp); и минимальное ингибирование транспортера органических катионов 1 (OCT1), OCT2 и белка экструзии 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 метадонот 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 возникнуть необходимость в коррекции дозы метадона. Вследствие этого пациенты, получающие лечение метадонот 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 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 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 пострегистрального 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 тяжелых симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, эти симптомы исчезают после прекращения приема абакавира.

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

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом
Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, 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 дней после начала приема.

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 аналогов 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 дигидрохлоридом/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 развиться 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 появились 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 быстрой 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

