



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛП-002340

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Общество с ограниченной ответственностью "Технология лекарств" (ООО "Технология лекарств"), Россия
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	13.01.2014
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	05.07.2021
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Абакавир-АВС
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Абакавир
Лекарственная форма	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Дозировка	300 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
абакавира сульфат (в пересчете на основание абакавир 300.0 мг) 351.0 мг, вспомогательные вещества (целлюлоза микрокристаллическая, коповидон, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный (Аэросил), магния стеарат, пленочная оболочка: Опадрай П 85F220031 желтый [поливиниловый спирт, макрогол 4000, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый])	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг (контурная ячейковая упаковка) 10 x 6 (пачка картонная); таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг (банка) 60 x 1 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛП 002340-130114



037332

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения

Производитель (Все стадии производства)

Акционерное общество "Р-Фарм"
(АО "Р-Фарм"), Россия

Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Заместитель Министра



С.В. Глаголев

000-Техническое лекарство
СЕРИЙНЫЙ №
18.08.2021
18.08.2021

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Абакавир-АВС

Регистрационный номер:

Торговое название: Абакавир-АВС

Международное непатентованное название: Абакавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Состав ядра

Абакавира сульфат	351,0 мг
в пересчете на основание (абакавир)	300,0 мг

Вспомогательные вещества

Целлюлоза микрокристаллическая	318,9 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	21,0 мг
Кремния диоксид коллоидный (Аэросил)	2,1 мг
Магния стеарат	7,0 мг

Состав пленочной оболочки

Опадрай II 85F220031 Желтый	21,0 мг
[Поливиниловый спирт (40,0 %), Макрогол 4000 (20,2 %), Титана диоксид (20,2 %), Тальк (14,8 %), Краситель железа оксид желтый (4,8 %)]	

Описание: Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Код АТХ: J05AF06

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусный препарат, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Избирательно подавляет репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая изоляты ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, зальцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир метаболизируется внутриклеточно до активного соединения карбовир-5'-трифосфата (карбовир-ТФ). Исследования *in vitro* показали, что механизм действия абака-

вируса на ВИЧ заключается в ингибировании обратной транскриптазы этого вируса, которое приводит к обрыву синтеза ДНК на матрице вирусной РНК и прекращению репликации вируса. *In vitro* наблюдается синергизм при применении абакавира в комбинации с невирапином и зидовудином. В комбинациях с диданозином, зальцитабином, ламивудином и ставудином наблюдается аддитивное действие.

В исследованиях *in vitro* обнаружены резистентные к абакавиру изоляты ВИЧ-1; эта резистентность обусловлена генотипическими изменениями в определенной кодонной области обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115 F). Резистентность ВИЧ к абакавиру *in vitro* и *in vivo* развивается относительно медленно, и для 8-кратного повышения IC₅₀ (концентрации полумаксимального ингибирования) относительно дикого вируса, которое может быть клинически значимым, требуются множественные мутации. Изоляты, резистентные к абакавиру, могут обладать сниженной чувствительностью к ламивудину, зальцитабину и/или диданозину, но сохраняют чувствительность к зидовудину и ставудину. Развитие перекрестной резистентности между абакавиром и ингибиторами протеазы или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы маловероятно. Неэффективность начальной терапии абакавиром, ламивудином и зидовудином обусловлена главным образом мутацией только M184V, что предполагает возможность успешной терапии второй линии.

Клинические исследования показали, что лечение абакавиром в комбинации с зидовудином и ламивудином приводит к значимому и стойкому снижению концентрации вируса и соответствующему увеличению числа клеток CD4⁺ у взрослых и детей. Показано, что у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты комбинация абакавир-ламивудин-зидовудин дала примерно такой же противовирусный эффект, как комбинация индинавир-ламивудин-зидовудин. Вторичный анализ данных о пациентах с исходной концентрацией (рибонуклеиновых кислот) РНК ВИЧ-1 более 100 000 копий/мл показал, что у пациентов, получавших комбинацию с индинавиром, противовирусный эффект был более выраженным. У пациентов с исходной концентрацией РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл противовирусный эффект обеих комбинаций был сходным.

Показано, что у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, абакавир (в составе комбинированной терапии с ламивудином и эфавирензом) при приеме в дозе 600 мг 1 раз/сут был не менее эффективным, чем при приеме по 300 мг 2 раза/сут.

У всех пациентов с отсутствием вирусологического ответа (подтвержденное число копий РНК ВИЧ-1 >50 в 1 мл) был проведен генотипический анализ. Общая частота отсутствия вирусологического ответа была низкой в группах, получавших абакавир 1 или 2 раза/сут

(10% и 8% соответственно). Следует отметить также, что генотипирование было ограничено теми пробами плазмы, в которых концентрация РНК ВИЧ-1 составляла >500 копий в 1 мл. Вследствие этих причин объем выборки оказался небольшим, и поэтому невозможно сделать твердое заключение о различиях в частоте мутаций, возникших в группе больных, принимавших абакавир 1 раз/сут (600 мг) и в группе, принимавшей препарат 2 раза/сут (по 300 мг). Самые частые мутации, связанные с лечением нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (M184V или M184I) касались 184-го аминокислотного остатка обратной транскриптазы. Второй по частоте мутацией была L74V. Мутации Y115 F и K65R встречались редко.

У детей, получавших интенсивную антиретровирусную терапию, был отмечен умеренный, но стойкий противовирусный эффект комбинации абакавир+ламивудин+зидовудин. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что добавление абакавира к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы приносит пациентам дополнительную пользу в плане снижения концентрации вируса и увеличения числа клеток CD4⁺. Степень этого благоприятного воздействия зависит от характера и продолжительности предшествующей терапии, которая может приводить к перекрестному отбору штаммов ВИЧ, резистентных к абакавиру.

Абакавир проникает в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) и снижает содержание РНК ВИЧ-1 в центральной нервной системе (ЦНС). В комбинации с другими антиретровирусными препаратами он может играть определенную роль в предотвращении обусловленных ВИЧ-инфекцией неврологических осложнений.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема препарата внутрь абакавир быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У взрослых абсолютная биодоступность абакавира после приема внутрь составляет 83%. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) отмечается в среднем через 1.5 ч после приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой и через 1 ч после приема раствора. Нет различий в величине площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для таблеток и для раствора для приема внутрь. При применении таблеток по 300 мг 2 раза/сут максимальная равновесная концентрация ($C_{max,ss}$) составляет около 3 мкг/мл, а AUC_{0-12} равна приблизительно $6 \text{ мкг} \times \text{ч} / \text{мл}^{-1}$ (AUC_{0-24} равна примерно $12 \text{ мкг} \times \text{ч} / \text{мл}^{-1}$). После однократного приема таблеток абакавира в дозе 600 мг C_{max} составляет в среднем 4,26 мкг/мл, а AUC – в среднем $11,95 \text{ мкг} \times \text{ч} / \text{мл}^{-1}$. Пища замедляет всасывание абакавира и снижает C_{max} , но не влияет на AUC, поэтому абакавир можно принимать независимо от приема пищи.

Было проведено исследование, в котором участвовали 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших абакавир в дозе 300 мг 2 раза/сут. После однократного приема 300 мг абакавира перед 24-часовым периодом взятия проб крови геометрическое среднее значение конечного внутриклеточного $T_{1/2}$ для карбовира-трифосфата в равновесном состоянии составило 20.6 ч, тогда как геометрическое среднее значение $T_{1/2}$ (период полувыведения) из плазмы составлял 2.6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели при приеме абакавира 600 мг 1 раз/сут были одинаковы с таковыми при приеме абакавира 300 мг 2 раза/сут в клиническом исследовании с перекрестным дизайном у 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг 1 раз/сут по сравнению с приемом абакавира 2 раза/сут (увеличение AUC в состоянии равновесия за 24 часа ($AUC_{24,ss}$) на 32%, максимальной суточной концентрации в состоянии равновесия ($C_{24,max,ss}$) на 99%), что свидетельствует о возможности такого режима приема препарата ВИЧ-инфицированными пациентами. Эффективность и безопасность абакавира при условии однократного приема суточной дозы была показана в клиническом исследовании (CNA30021).

Распределение

После внутривенного введения абакавир легко проникает в ткани: кажущийся объем распределения V_d составляет около 0.8 л/кг, что свидетельствует о его способности легко проникать в ткани.

Исследования, в которых участвовали ВИЧ-инфицированные пациенты, показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость; соотношение его AUC в спинномозговой жидкости к AUC в плазме составляло 30-44%. В исследовании фармакокинетики фазы I изучали проникновение абакавира в спинномозговую жидкость после приема 300 мг этого препарата 2 раза/сут. Средняя концентрация абакавира в спинномозговой жидкости через 1.5 ч после приема препарата составляла 0.14 мкг/мл. Последующее исследование фармакокинетики показало, что после приема абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут его концентрация в спинномозговой жидкости возрастала с течением времени от примерно 0.13 мкг/мл через 0.5-1 ч после приема дозы до примерно 0.74 мкг/мл спустя 3-4 ч. C_{max} могут достигаться не ранее чем через 4 ч, но, тем не менее, измеренные концентрации в 9 раз превышали IC_{50} абакавира, которая составляла 0.08 мкг/мл или 0.26 мкМ.

Исследования связывания абакавира с белками плазмы *in vitro* показали, что в терапевтических концентрациях он обладает низкой или средней (около 49%) способностью связываться с белками плазмы крови человека. Это свидетельствует о низкой вероятности ле-

карстенного взаимодействия, обусловленного вытеснением одного препарата другим из участков связывания с белками плазмы.

Метаболизм

Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Менее 2% принятой дозы препарата выделяется почками в неизмененном 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, составляющих около 66% от общего количества введенной дозы препарата. Эти метаболиты выводятся с мочой.

Выведение

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) абакавира составляет примерно 1.5 ч. Длительный прием абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза/сут не приводит к значимой кумуляции препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно через почки. Около 83% введенной дозы выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, а оставшееся количество - через кишечник.

Особые группы пациентов

Дети

Абакавир хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь у детей. Все фармакокинетические параметры у детей сопоставимы с соответствующими показателями у взрослых с незначительно большей вариабельностью плазменной концентрации. Фармакокинетические исследования у детей показали, что прием препарата 1 раз/сут эквивалентен по показателям AUC_{0-24} приему такой же дозы препарата, разделенному на 2 раза/сут, для существующих лекарственных форм. Это обеспечит незначительно более высокие средние концентрации препарата у детей в плазме, гарантируя, что у большинства детей терапевтические концентрации будут эквивалентны режиму дозирования 300 мг 2 раза/сут у взрослых.

Нет достаточных данных по безопасности для того, чтобы рекомендовать применение абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что доза 2 мг/кг у новорожденных младше 30 дней обеспечивает подобное или большее значение показателей AUC по сравнению с дозой 8 мг/кг у детей старшего возраста.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась. При лечении пожилых пациентов необходимо учитывать более частые нарушения функции печени, почек

и сердца в этом возрасте, а также сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты.

Пациенты с нарушением функции почек

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени, менее 2% его выводится почками в неизмененном виде. Фармакокинетика абакавира в терминальной стадии почечной недостаточности примерно такая же, как при нормальной функции почек. Поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется в основном в печени. Результаты исследования фармакокинетики абакавира у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) свидетельствуют об увеличении AUC в среднем в 1,89 раза и периода полувыведения в 1,58 раза. На показатель AUC метаболитов абакавира нарушение функции печени не влияет, однако скорость их образования и выведения при этом снижается.

Пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести в терапевтических целях могут принимать 200 мг абакавира 2 раза/сут.

Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени не изучалась, таким образом, применение абакавира противопоказано у этих групп пациентов.

Клиническая эффективность

Анализ данных рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования комбинаций абакавира с ламивудином и зидовудином и индинавира с ламивудином и зидовудином, применявшихся в течение 48 недель у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, показал сопоставимую вирусологическую эффективность сравниваемых комбинаций. Однако в подгруппе пациентов с исходным содержанием РНК ВИЧ-1 в сыворотке, превышающим 100 000 копий/мл, режим, содержащий индинавир, был более эффективен. При исходном содержании вирусной РНК менее 100 000 копий/мл эффективность обоих режимов была одинакова.

В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании (CNA30021), включавшем 770 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не принимавших антиретровирусные препараты, было проведено сравнение однократного и двукратного режимов дозирования абакавира. Пациенты были рандомизированы в две группы. В первой группе абакавир назначали в дозе 600 мг 1 раз/сут, во второй — 300 мг 2 раза/сут; одновременно с абакавиром пациенты в обеих группах получали ламивудин в дозе 300 мг 1 раз/сут и эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз/сут. В зависимости от исходного уровня вирусной РНК в сыворотке крови

были выделены 2 подгруппы пациентов - с уровнем РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл и с содержанием РНК ВИЧ-1 более 100 000 копий/мл. Продолжительность лечения составляла не менее 48 недель. Результаты исследования представлены ниже.

Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови менее 50 копий/мл через 48 недель после начала лечения (ITT-анализ)*

Подгруппы пациентов с разным исходным уровнем вирусной РНК	Группы пациентов	
	Абакавир (1 раз/сут) + ламивудин + эфавиренз (N = 384)	Абакавир (2 раза/сут) + ламивудин + эфавиренз (N = 386)
Менее 100 000 копий/мл	141/217(65%)	145/217(67%)
Более 100 000 копий/мл	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Общее число пациентов	253/384 (66%)	261/386 (68%)

**ITT- анализ (Intent To Treat) — анализ данных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.*

Таким образом, было показано, что режим дозирования абакавира не влияет на эффективность лечения ни в общей популяции пациентов, ни в подгруппах с разным исходным уровнем вирусной нагрузки. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах пациентов - принимавших абакавир в дозе 600 мг 1 раз/сут или 300 мг 2 раза/сут.

Пациентам, у которых терапия оказалась вирусологически неэффективной (концентрация РНК ВИЧ более 50 копий/мл к 48 неделе терапии), был проведен генотипический анализ выделенных штаммов вируса. Уровень вирусологической неэффективности был невысоким – у 10% и 8% пациентов в группах, принимавших абакавир 600 мг 1 и 2 раза/сут соответственно. Устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы чаще всего была обусловлена мутациями в 184 кодоне (M184V или M184I). Второй по частоте была мутация L74V. Реже всего отмечались мутации Y115F и K65R.

Сравнительное исследование трех комбинаций нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавира с ламивудином, абакавира с зидовудином или ламивудина с зидовудином), принимаемых детьми в сочетании с нелфинавиром или плацебо, показало, что абакавир-содержащие режимы достоверно превосходят по эффективности комбинацию ламивудина с зидовудином. Было установлено, что снижение концентрации РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл через 24 недели терапии наблюдалось у 73% детей, принимавших комбинацию абакавира с ламивудином, у 70% детей, принимавших абакавир с зидовудином, и только у 44% детей, принимавших ламивудин с зидовудином.

Комбинация абакавира с ламивудином и зидовудином у детей, ранее получавших различ-

ные режимы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), характеризовалась умеренным, но стойким противовирусным эффектом.

У пациентов, ранее получавших ВААРТ, степень эффективности абакавира зависит от схемы и продолжительности предшествующего лечения, которое могло привести к формированию перекрестной резистентности к абакавиру.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 12 лет и массой тела более 30 кг (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

Противопоказания

- гиперчувствительность к абакавиру или любому другому компоненту данного препарата.
- нарушение функции печени.
- дети младше 12 лет и массой тела менее 30 кг.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время данных о безопасности применения абакавира при беременности не имеется. Учитывая результаты экспериментальных исследований влияния абакавира на репродуктивную систему у животных, абакавир можно назначать при беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.

Имеются данные о небольших транзиторных повышениях концентрации сывороточного лактата, что может быть обусловлено дисфункцией митохондрий у новорожденных и младенцев, подвергавшихся *in utero* или перинатально воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Клиническая значимость транзиторного повышения концентрации сывороточного лактата не известна. Имеются также очень редкие сообщения о задержке развития, судорожных припадках и других неврологических нарушениях. Следует отметить, однако отсутствие подтверждения причинно-следственной связи между такими нарушениями и *in utero* или приемом препарата во время беременности и родов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Эти данные не требуют коррекции современных рекомендаций, касающихся использования антиретровирусных препаратов при беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Лактация

Предполагается, что абакавир и его метаболиты выделяются с грудным молоком у человека. В настоящее время данные о безопасности применения абакавира для младенцев в возрасте до 3 месяцев отсутствуют. Некоторые специалисты для предотвращения передачи ВИЧ рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам, ни при каких обстоятельствах, не кормить ребенка грудью. При необходимости применения абакавира в период лактации грудное вскармливание не рекомендуется.

В экспериментальных исследованиях показано, что абакавир и его метаболиты выделяются с грудным молоком у лактирующих крыс.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, в строго определенные часы, взрослым и детям старше 12 лет и массой тела более 30 кг - по 600 мг 1 раз/сут (2 таблетки по 300 мг) или по 300 мг 2 раза/сут (по 1 таблетке 300 мг).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата Абакавир-АВС не требуется.

Побочное действие

Реакция гиперчувствительности

По данным клинических исследований, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B*5701, реакция гиперчувствительности развивалась приблизительно у 5% пациентов, принимавших абакавир, и в редких случаях приводила к летальному исходу. Реакция гиперчувствительности проявлялась симптомами, которые свидетельствовали о полиорганных/системных поражениях. В большинстве случаев одним из проявлений синдрома гиперчувствительности являлась лихорадка и/или сыпь (обычно макуло-папулезная или уртикарная), однако реакция гиперчувствительности может не сопровождаться этими симптомами. Симптомы обычно развиваются в течение первых 6 недель лечения препаратом (в среднем через 11 дней после начала лечения).

Проявления реакции гиперчувствительности приведены ниже.

Дерматологические реакции: $\geq 10\%$ - сыпь (макуло-папулезная или уртикарная); очень редко - многоформная экссудативная эритема, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны пищеварительной системы: $\geq 10\%$ - тошнота, рвота, диарея, боли в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, изъязвления слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени.

Со стороны дыхательной системы: $\geq 10\%$ - одышка, боли в горле, кашель, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: $\geq 10\%$ - головная боль, парестезии.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: $\geq 10\%$ - лимфопения.

Со стороны костно-мышечной системы: $\geq 10\%$ - миалгии; редко - миолиз, артралгии, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК).

Со стороны мочевыделительной системы: $\geq 10\%$ - повышение концентрации креатинина, нарушение функции почек.

Прочие: $\geq 10\%$ - лихорадка, быстрая утомляемость, общее недомогание, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.

У некоторых пациентов реакция гиперчувствительности первоначально расценивалась как заболевания органов дыхания (пневмония, бронхит, фарингит), гриппоподобные заболевания, гастроэнтерит или нежелательные реакции на другие лекарственные препараты.

Несвоевременная диагностика синдрома гиперчувствительности приводила к продолжению или возобновлению лечения абакавиром, что вызывало развитие еще более тяжелой реакции гиперчувствительности или летальный исход. Поэтому при появлении любых из перечисленных симптомов следует учитывать возможность развития реакции гиперчувствительности. Если вероятность реакции гиперчувствительности не исключена, терапия абакавиром не должна возобновляться.

Симптомы гиперчувствительности усиливаются при продолжении терапии абакавиром и обычно исчезают после отмены препарата. Факторы риска, предрасполагающие к развитию реакции гиперчувствительности или определяющие их тяжесть, не установлены.

Возобновление терапии абакавиром после развития реакции гиперчувствительности приводит к быстрому (в течение нескольких часов) возвращению симптомов. Рецидив реакции гиперчувствительности может протекать более тяжело, чем первоначальный эпизод, и может сопровождаться угрожающей жизни артериальной гипотензией и летальным исходом. В случае развития реакции гиперчувствительности на абакавир, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B*5701, препарат должен быть отменен, и его никогда нельзя назначать в последующем.

Иногда реакция гиперчувствительности развивается при возобновлении терапии абакавиром после его отмены, вызванной проявлением всего одного из основных симптомов этой

реакции (лихорадки, сыпи, недомогания, утомляемости, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или дыхательной системы).

В редких случаях эта реакция возникает при возобновлении приема абакавира пациентами, у которых до отмены абакавира не отмечалось никаких предшествующих симптомов реакции гиперчувствительности.

Природа других нежелательных явлений, отличных от реакции гиперчувствительности, но наблюдаемых у пациентов, принимающих абакавир, до конца не ясна. Являются ли эти нежелательные явления следствием применения абакавира или других препаратов, одновременно назначаемых с ним, или они обусловлены самим заболеванием, до настоящего времени не установлено.

Многие из приведенных ниже нежелательных эффектов, связанных с приемом абакавира (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, утомляемость, сыпь), могут наблюдаться и при развитии реакции гиперчувствительности. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование больного для подтверждения или исключения реакции гиперчувствительности. Если абакавир был отменен вследствие подозрения на реакцию гиперчувствительности, возобновление приема препарата запрещено. Возобновлять терапию абакавиром после прерывания в связи с появлением вышеперечисленных симптомов можно только после исключения реакции гиперчувствительности и под непосредственным медицинским наблюдением.

Распределение по частоте побочных эффектов произведено в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $\leq 10\%$), нечасто ($\geq 0.1\%$ и $\leq 1\%$), редко ($\geq 0.01\%$ и $\leq 0.1\%$), очень редко ($\leq 0.01\%$, включая отдельные случаи).

Другие побочные эффекты, которые могут быть связаны с приемом абакавира (большинство из них не требовали отмены препарата).

Со стороны обмена веществ: часто – анорексия, гиперлактатемия; редко - лактоацидоз, иногда с летальным исходом, обычно в сочетании с тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени (был отмечен при применении аналогов нуклеозидов), накопление и/или перераспределение жировой ткани.

Со стороны ЦНС: часто - головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, диарея; редко - случаи панкреатита, однако связь с приемом абакавира не установлена.

Аллергические реакции: часто - сыпь (без системных симптомов); очень редко - многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: лихорадка, сонливость, утомляемость; случаи ацидоза. В клинических исследованиях изменения лабораторных показателей наблюдались редко; не отмечалось существенных различий в частоте изменения лабораторных показателей между пациентами основной и контрольной групп.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

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

Лечение: необходим контроль состояния пациента с целью выявления признаков интоксикации и при необходимости проводить симптоматическую терапию. Нет данных о возможности выведения абакавира с помощью гемодиализа и перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Результаты исследований *in vitro* и данные об основных путях метаболизма абакавира свидетельствуют о низкой вероятности лекарственных взаимодействий с участием абакавира. Абакавир не угнетает процессы метаболизма с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P₄₅₀. В ходе исследований *in vitro* было установлено, что абакавир не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6. В ходе клинических исследований не было выявлено усиления печеночного метаболизма под действием препарата. Следовательно, маловероятно взаимодействие абакавира с ингибиторами протеазы ВИЧ и другими препаратами, метаболизирующимися с участием ферментов системы цитохрома P₄₅₀.

Клинические исследования не выявили клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.

Этанол. Этанол замедляет метаболизм абакавира, в результате чего AUC абакавира увеличивается приблизительно на 41%. Учитывая профиль безопасности абакавира, эти изменения можно считать клинически незначимыми. Абакавир не влияет на метаболизм этанола.

Метадон. В фармакокинетическом исследовании совместное назначение абакавира в дозе 600 мг 2 раза/сут и метадона приводило к снижению C_{max} абакавира на 35% и увеличению времени ее достижения на 1 ч. При этом под кривой «концентрация в плазме - время» не изменялась. Полагают, что эти данные не имеют клинического значения. В этом исследо-

вании абакавир увеличивал средний системный клиренс метадона на 22%. Для большинства пациентов эти изменения не являются клинически значимыми, однако иногда может потребоваться дальнейшее увеличение дозы метадона.

Ретиноиды. Ретиноиды (например, изотретиноин) инактивируются под воздействием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, однако специальных исследований не проводилось.

Особые указания

Препарат должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Гиперчувствительность

По данным клинических исследований, проведенных до начала скрининга на наличие аллеля HLA-B*5701, примерно у 5% пациентов, принимающих абакавир, развивается гиперчувствительность к препарату, в редких случаях с летальным исходом.

Факторы риска. В клинических исследованиях было показано, что носительство аллеля HLA-B*5701 значительно увеличивает риск развития реакции гиперчувствительности к абакавиру. В проспективном клиническом исследовании CNA106030 (PREDICT-1) пациентам с наличием аллеля HLA-B*5701 препараты, содержащие абакавир, не назначались, что позволило существенно снизить частоту возникновения клинически подозреваемой реакции гиперчувствительности с 7.8% (66 пациентов из 847) до 3.4% (27 пациентов из 803) ($p<0.0001$), а также частоту развития реакции гиперчувствительности, подтвержденной кожно-аппликационной пробой с 2.7% (23 пациентов из 842) до 0,0% (0 пациентов из 802) ($p<0.0001$). Таким образом, основываясь на результатах данного исследования, было показано, что у 48-61% пациентов-носителей аллеля HLA-B*5701 развивается реакция гиперчувствительности по сравнению с 0-4% пациентов, у которых этот аллель отсутствует.

Врачам рекомендуется проводить скрининг на носительство аллеля HLA-B*5701 у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым ранее не назначались препараты, содержащие абакавир. Скрининг также рекомендуется проводить перед повторным назначением абакавира пациентам с неизвестным HLA-B*5701 – статусом, которые ранее хорошо переносили терапию абакавиром.

Возобновление приема абакавира не рекомендуется у пациентов, имеющих аллель HLA-B*5701. В исключительных случаях, когда потенциальная польза превышает риск, назначение абакавира у таких пациентов может обсуждаться, при этом пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Клинический диагноз подозреваемой реакции гиперчувствительности должен оставаться основой для принятия решения использования препаратов, содержащих абакавир, у всех

пациентов. Даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701 абакавир необходимо отменить и не возобновлять его прием во всех случаях, когда реакцию гиперчувствительности нельзя исключить, руководствуясь клиническими данными, по причине потенциального риска развития серьезных нежелательных эффектов или даже летального исхода.

Клиническая картина. Гиперчувствительность к абакавиру характеризуется полиорганным поражением. Самые частые симптомы – лихорадка и сыпь, отмечались у большинства пациентов. Другими симптомами гиперчувствительности к абакавиру являются: утомляемость, недомогание, нарушения со стороны ЖКТ, включая рвоту, тошноту, диарею и боль в животе; нарушения со стороны дыхательной системы, включая одышку, боль в горле, кашель, поражение легких (в основном в виде локальных инфильтративных изменений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки).

Симптомы гиперчувствительности могут появиться в любое время после начала лечения абакавиром, однако чаще всего они возникают в течение первых 6 недель. Если при появлении симптомов гиперчувствительности лечение абакавиром продолжается, они становятся более выраженными и могут принимать угрожающий жизни характер. После отмены препарата симптомы гиперчувствительности обычно подвергаются обратному развитию.

Лечение. При появлении симптомов гиперчувствительности к абакавиру больной, вне зависимости от носительства аллеля HLA-B*5701, должен срочно обратиться к лечащему врачу за консультацией. Постановка диагноза реакции гиперчувствительности к абакавиру требует немедленной отмены препарата. Возобновление лечения абакавиром, у пациентов, с реакцией гиперчувствительности в анамнезе, строго противопоказано, поскольку в течение нескольких часов после приема препарата возможно повторное развитие реакции в более тяжелой форме, вплоть до угрожающей жизни артериальной гипотензии или летального исхода.

Если исключить гиперчувствительность к абакавиру нельзя, то во избежание поздней диагностики и для минимизации риска развития угрожающих жизни состояний, абакавир отменяют навсегда, даже если возможен другой диагноз (например, заболевание дыхательных путей и легких, гриппоподобный синдром, гастроэнтерит или нежелательный эффект других препаратов). Возобновление лечения абакавиром недопустимо, даже если повторное развитие симптомов гиперчувствительности отмечается при возобновлении приема других препаратов, применявшихся вместе с содержащим абакавир лекарственным средством.

Поскольку препарат Абакавир-АВС содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих препарат Абакавир-АВС, 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 Абакавир-АВС в случае, если:

- 1) у Вас появилась кожная сыпь **ИЛИ**
- 2) у Вас появился один или более из перечисленных ниже симптомов:
 - лихорадка;
 - одышка, боли в горле или кашель;
 - тошнота или рвота, боль в животе, диарея;
 - повышенная утомляемость, болевые ощущения или общее недомогание.

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

Особые указания по лечению после перерыва в терапии препаратом Абакавир-АВС.

Вне зависимости от носительства аллеля HLA-B*5701, если после отмены препарата Абакавир-АВС предполагается возобновление лечения данным препаратом, необходимо выяснить причину отмены, и убедиться в том, что у больного не наблюдалось симптомов гиперчувствительности. Если исключить реакцию гиперчувствительности нельзя, то лечение препаратом Абакавир-АВС или другим препаратом, содержащим абакавир, запрещено.

Описаны немногочисленные случаи развития реакции гиперчувствительности при возобновлении лечения абакавиром после его отмены в связи с появлением какого-либо одного из типичных симптомов гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, недомогание, утомляемость, желудочно-кишечные нарушения и нарушения со стороны дыхательной системы).

Поскольку во всех таких случаях исключить реакцию гиперчувствительности нельзя и, принимая во внимание данные о более тяжелом ее течении при повторном применении абакавира, возобновление терапии абакавиром у этих больных не рекомендуется. Однако, если в таких случаях вопрос о повторном назначении абакавира решается положительно, то лечение проводят только под непосредственным медицинским наблюдением.

Реакция гиперчувствительности отмечается, хотя и крайне редко, даже при возобновлении лечения абакавиром пациентов, у которых симптомы этой реакции ранее не наблюдались, и перерыв в приеме препарата, содержащего абакавир, был связан с другими причинами. В таком случае возобновление приема препарата возможно, однако требует наличия у пациента или окружающих его людей быстрого доступа к медицинской помощи.

Скрининг на носительство аллеля HLA-B*5701 рекомендуется проводить до повторного

назначения абакавира у пациентов с неизвестным HLA-B * 5701 - статусом, ранее хорошо переносивших терапию абакавиром. Повторное назначение абакавира пациентам-носителям аллеля HLA-B*5701 не рекомендовано и может рассматриваться только в исключительных случаях под тщательным медицинским контролем, когда потенциальная польза от лечения препаратом перевешивает все возможные риски.

Необходимая информация для пациентов

Врач, назначающий препарат, должен ознакомить пациента со следующей информацией о реакции гиперчувствительности:

- пациент должен быть осведомлен о возможности появления угрожающих жизни симптомов гиперчувствительности и риске летального исхода, а также о повышенном риске реакции гиперчувствительности у носителей аллеля HLA- B*5701;
- пациента необходимо предупредить, что даже при отсутствии аллеля HLA- B*5701 может развиваться реакция гиперчувствительности. Таким образом, ВСЕ пациенты при появлении симптомов, которые могут быть обусловлены реакцией гиперчувствительности, **должны немедленно обратиться к своему лечащему врачу;**
- пациенты с гиперчувствительностью к абакавиру должны быть предупреждены о недопустимости возобновления применения абакавира, вне зависимости от HLA-B*5701 - статуса;
- во избежание повторного применения абакавира пациентами, перенесшими реакцию гиперчувствительности, рекомендуется вернуть оставшиеся таблетки абакавира врачу;
- пациенты, по какой-либо причине прервавшие лечение абакавиром (особенно в связи с возможными нежелательными реакциями или осложнениями лечения), перед возобновлением приема препарата должны обратиться к лечащему врачу.

Каждому пациенту напоминают о необходимости ознакомления с вложенной в упаковку препарата Абакавир-АВС инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Лактацидоз, гепатомегалия и жировая дистрофия печени

Имеются сообщения о развитии лактацидоза, гепатомегалии и жировой дистрофии печени, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, ламивудин и зидовудин, принимаемых как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.

Симптомы, указывающие на лактацидоз, включают общую слабость, снижение аппетита, быстрое похудание неясной этиологии, нарушения со стороны ЖКТ и нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ).

Применение абакавира у любого пациента требует осторожности, особенно при наличии факторов риска поражения печени. При появлении клинических или лабораторных признаков лактацидоза или гепатотоксичности (может проявляться гепатомегалией и жировой дистрофией печени, даже в отсутствие выраженного повышения активности аминотрансфераз) лечение абакавиром необходимо прекратить.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

Комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться развитием одного или нескольких из перечисленных симптомов: ожирением, перераспределением подкожного жира с отложением его на туловище, шее ("горб буйвола"), значительным уменьшением подкожного жирового слоя на конечностях и лице, гинекомастией, повышением концентрации липидов в сыворотке и глюкозы в крови.

Все эти симптомы относятся к проявлениям липодистрофии. Один или несколько из этих симптомов могут возникать при лечении любыми ингибиторами протеазы ВИЧ и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Однако риск этих нежелательных реакций зависит от применяемого препарата.

Липодистрофия имеет сложную этиологию и может развиваться под действием разных факторов, которые могут действовать синергично. Важную роль в ее развитии играют сама ВИЧ-инфекция, пожилой возраст пациента и продолжительность антиретровирусного лечения.

При клиническом обследовании больных необходимо обращать внимание на перераспределение подкожно-жировой клетчатки. Лабораторное обследование должно включать определение концентрации липидов в сыворотке и глюкозы в крови. При нарушении липидного обмена назначают соответствующее лечение.

Синдром восстановления иммунитета

При наличии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом бессимптомных или малосимптомных оппортунистических инфекций на момент начала антиретровирусной терапии (АРТ), проведение такой терапии может привести к усилению симптоматики оппортунистических инфекций или другим тяжелым последствиям. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

Оппортунистические инфекции

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

Передача ВИЧ-инфекции

Проведение антиретровирусной терапии, в том числе абакавиром, не исключает возможности передачи ВИЧ половым путем или при контакте с инфицированной кровью и поэтому не отменяет необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Инфаркт миокарда

В результате проспективного, наблюдательного, эпидемиологического исследования с целью изучения частоты возникновения инфаркта миокарда у пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, обнаружилась связь предшествующего, в течение 6 месяцев, приема абакавира с повышенным риском развития инфаркта миокарда. По накопленным данным клинических исследований не наблюдалось повышения риска инфаркта миокарда, сопряженного с приемом абакавира. Биологические механизмы, объясняющие потенциально повышенный риск, неизвестны. В общем, доступные данные, полученные из наблюдения когорт и контролируемых клинических исследований, не позволяют однозначно определить связь терапии абакавиром и риском инфаркта миокарда. Тем не менее, с осторожностью следует назначать абакавир пациентам с возможным риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). Необходимо принятие всех мер для минимализации факторов риска (таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и курение).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальные исследования способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

Нет данных, подтверждающих влияние абакавира на способность заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания. Тем не менее, пациентов следует информировать о возможном развитии таких нежелательных реакций, как повышенная утомляемость, в процессе лечения абакавиром. Следует рекомендовать им соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами. В случае развития повышенной утомляемости пациентам следует отказаться от таких потенциально опасных занятий, как вождение автомобиля и управление механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг.

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

По 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств или во флакон для лекарственных средств из пластика.

Свободное пространство в банке или флаконе заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или флакон или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств»

141400, Россия, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1.

Телефон: (495) 995-35-08, факс: (495) 995-35-08

Директор по регуляторным вопросам

ООО «Технология лекарств»



Н.М. Фальковская

_____ 201_ г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

Абакавир-АВС

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «Р-Фарм», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «___» 05 07 21 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту препарата. Дети с массой тела менее 25 кг (для данной лекарственной формы). Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд–Пью) в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования. Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд–Пью) в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования. 	<p>Противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Дети с массой тела менее 25 кг (для данной лекарственной формы). Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд–Пью) в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования. Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд–Пью) в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Старая редакция	Новая редакция
• Период грудного вскармливания.	
<p>Способ применения и дозы</p> <p>Препарат Абакавир-АВС принимают внутрь, независимо от приема пищи. Препарат должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.</p> <p><i>Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг</i></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Абакавир-АВС – 600 мг/сут. Препарат назначают в дозе 600 мг 1 раз в сутки (2 таблетки по 300 мг) или в дозе 300 мг 2 раза в сутки (1 таблетка 300 мг).</p>	<p>Способ применения и дозы</p> <p>Препарат Абакавир-АВС принимается внутрь, независимо от приема пищи. Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.</p> <p>Для обеспечения точности дозирования препарата таблетку(-и) рекомендуется проглатывать полностью, не измельчая.</p> <p>Пациентам, у которых проглатывание таблеток вызывает трудности, назначают абакавир в виде раствора для приема внутрь. В качестве альтернативы допускается измельчение таблеток с добавлением их к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.</p> <p><i>Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг</i></p> <p>Рекомендуемая доза препарата составляет 600 мг в сутки. Препарат назначают в дозе 300 мг (1 таблетка) два раза в сутки или 600 мг (2 таблетки) один раз в сутки.</p> <p>При переходе от режима приема два раза в сутки к режиму приема один раз в сутки следует принять первую рекомендуемую однократную дозу (как описано выше) примерно через 12 часов после последней принятой дозы по режиму двукратного приема, а затем продолжать принимать рекомендуемую однократную дозу (как описано выше) примерно каждые 24 часа. При возврате к режиму приема два раза в</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>сутки следует принять первую рекомендуемую дозу по режиму двукратного приема примерно через 24 часа после последней принятой однократной дозы.</p> <p>Особые группы пациентов</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции почек</i></p> <p>У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы абакавира не требуется. Тем не менее, применение препарата не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.</p> <p><i>Пациенты с нарушением функции печени</i></p> <p>Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Для лечения пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью) следует принимать абакавир в лекарственной форме раствор для приема внутрь, чтобы обеспечить уменьшение дозы. Данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени отсутствуют. Таким образом, применение абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени противопоказано.</p> <p><i>Пациенты пожилого возраста</i></p> <p>Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучена.</p>
<p>Владелец регистрационного удостоверения</p> <p>ООО «Технология лекарств», Россия</p>	<p>Владелец регистрационного удостоверения</p> <p>ООО «Технология лекарств», Российская</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей</p> <p>При производстве на площадке ООО «Технология лекарств»</p> <p>ООО «Технология лекарств», Россия 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1 Телефон: +7 (495) 225-62-00 Факс: +7 (495) 225-62-65 E-mail: info@drugsformulation.ru</p> <p>При производстве на площадке АО «Р-Фарм»</p> <p>АО «Р-Фарм», Россия 150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20 E-mail: info@rpharm.ru</p>	<p>Федерация</p> <p>141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21 Телефон: +7 (495) 225-62-00 Факс: +7 (495) 225-62-65 E-mail: info@drugsformulation.ru</p> <p>Производитель/организация, принимающая претензии от потребителей</p> <p>АО «Р-Фарм», Российская Федерация Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20 E-mail: info@rpharm.ru</p>

Руководитель отдела регистрации
ООО «Технология лекарств»



Е.К. Кулаева