

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «31» мая 2016 г.
№ N002197

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Комбивир**

Торговое название

Комбивир

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: ламивудин 150 мг, зидовудин 300 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия
крахмала гликолят тип А, кремния диоксид коллоидный безводный, магния
стеарат,

состав оболочки: опадрай белый YS-1-7706-G (гипромеллоза, титана
диоксид E171, макрогол 400, полисорбат 80)

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, от белого до практически
белого цвета с выгравированной надписью «GXFC3» на одной стороне *или*
таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, с риской, от белого до
практически белого цвета с надписью «GX FC3» на обеих сторонах
таблетки

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты системного действия. Ингибиторы обратной
транскриптазы, комбинации. Ламивудин и зидовудин.

Код АТХ J05AR01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из кишечника. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80-85 %, зидовудина – 60-70 %. Сравнительные данные показали биоэквивалентность препарата Комбивир разделительному приему ламивудина (150 мг) и зидовудина (300 мг).

После приема однократной дозы Комбивира здоровыми добровольцами средние значения (CV) C_{max} ламивудина и зидовудина составили 1,6 мкг/мл (32 %) и 2,0 мкг/мл (40 %), соответственно, а соответствующие значения AUC составили 6,1 мкг.ч/мл (20 %) и 2,4 мкг.ч/мл (29 %), соответственно.

После приема Комбивира внутрь максимальные концентрации ламивудина и зидовудина отмечались через 0,75 (0,50-2,00) ч и 0,50 (0,25-2,00) ч и составили 1,5 (1,3-1,8) мг/мл и 1,8 (1,5-2,2) мг/мл, соответственно. Период полувыведения препарата и показатели AUC не менялись в зависимости от приема пищи, хотя скорость абсорбции ламивудина и зидовудина незначительно снижалась. Таким образом, Комбивир можно принимать вместе с пищей или натощак.

Фармакокинетика таблетки, растворенной в воде или полужидкой пище, не отличается от фармакокинетики таблетки, принятой целиком, при условии ее полного растворения и немедленного приема 100 % количества раствора. Таким образом, влияния на клинический эффект препарата при приеме его растворенной формы не ожидается.

Распределение

Объем распределения зидовудина и ламивудина составляет 1,3 и 1,6 л/кг, соответственно. Ламивудин показывает линейную фармакокинетику при назначении доз, выше терапевтических, и ограниченную связь с большинством плазменных альбуминов (менее 36 %). Связь с белками плазмы зидовудина составляет 34-38 %. Ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после перорального приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0,12 и 0,5, соответственно. Точная степень всасывания ламивудина и влияние этой величины на клиническую эффективность неизвестны.

Метаболизм

Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Вероятность взаимодействия с ламивудином довольно низка в связи с низким уровнем печеночного метаболизма (5-10 %) и незначительным связыванием с белками плазмы.

Метаболит зидовудина — 5'-глюкоронид — обнаруживается в плазме и моче в количестве 50-80 % от принятой дозы и выводится посредством почечной экскреции.

Выведение

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч, зидовудина — 1,1 ч. Системный клиренс ламивудина составляет примерно 0,32 л/ч/кг, с

преимущественным почечным клиренсом (более 70 %) посредством катионной транспортной системы. Системный клиренс зидовудина составляет 1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг, идущий посредством гломерулярной фильтрации и активной тубулярной секреции.

Пожилые

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина не изучалась у пациентов старше 65 лет.

Дети

Фармакокинетический профиль зидовудина у детей в возрасте 5-6 месяцев сходен с профилем взрослых. Биодоступность составляет в среднем 65 % (60-74 %). $C_{SS_{max}}$ 4,45 микроМ (1,19 мкг/мл) для дозы 120 мг/м² и 7,7 микроМ (2,06 мкг/мл) для дозы 180 мг/м². Показатель AUC 40,0 hr микроМ или 10,7 hr мкг/мл у детей при приеме 180 мг/м² 4 раза в сутки соответствует AUC при приеме взрослыми 200 мг 6 раз в сутки (40,7 hr микроМ и 10,9 hr мкг/мл).

Исследование фармакокинетики зидовудина в плазме крови у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет показало, что для лечения заболевания наиболее оптимальная доза составляет 120 мг/м² три раза в сутки с дальнейшим переключением на режим 180 мг/м² два раза в сутки. При таких дозировках AUC и C_{max} в плазме крови при двухразовом назначении соответствует трехразовому приему.

Фармакокинетика ламивудина в педиатрии схожа с фармакокинетикой взрослых. Однако, абсолютная биодоступность (приблизительно 55-65 %) была снижена у детей младше 12 лет. Системный клиренс у детей младшего возраста выше, чем у более старших детей и понижается с возрастом, приближаясь к 12 годам к значениям взрослых. На основании этих различий, рекомендуемая доза ламивудина для детей от 3 месяцев до 12 лет, и весом от 6 до 40 кг составляет 8 мг/кг/день. При таком назначении AUC₀₋₁₂ составляет от 3,800 до 5,300 нг ч/мл. Недавние исследования показали, что показатель AUC может быть снижен на 30 % у пациентов в возрасте от 2 до 6 лет по сравнению с детьми других возрастных групп, но это не предполагает снижения эффективности препарата.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность приводит к снижению скорости выведения ламивудина, что требует снижения дозы препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Концентрации зидовудина в плазме также увеличиваются у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Ограниченные данные, полученные от пациентов с циррозом печени, предполагают возможность кумуляции зидовудина у пациентов с печеночной недостаточностью в связи со снижением процессов глюкуронизации. Доза препарата должна корректироваться у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Беременные женщины

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина схожа у беременных и небеременных женщин. Учитывая пассивный механизм трансмиссии ламивудина через плаценту, концентрация последнего одинакова в сыворотке новорожденных младенцев при рождении и материнской сыворотке/концентрации в пуповине. Уровень зидовудина измерялся в плазме крови, и результаты были идентичны показателям ламивудина.

Фармакодинамика

Комбивир – комбинированный противовирусный препарат, в состав которого входят ламивудин и зидовудин, которые являются мощными селективными ингибиторами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Кроме того, ламивудин обладает активностью против вируса гепатита В. Ламивудин и зидовудин последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5М'-трифосфата (ТФ). Ламивудина-ТФ и зидовудина-ТФ являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Противовирусная активность препарата обусловлена преимущественно включением монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток.

Антивирусная активность ламивудина в культуре клеток не подавляется в случае совместного применения с нуклеазидными ингибиторами обратной транскриптазы (диданозин, эмтрицитабин, абакавир, зальцитабин, зидовудин) и ненуклеазидными ингибиторами обратной транскриптазы (невирапин) или ингибиторами протеазы (ампренавир).

Не наблюдалось эффекта антагонизма *in vitro* при назначении ламивудина и других противовирусных препаратов (абакавир, диданозин, невирапин).

Не наблюдалось эффекта антагонизма *in vitro* при назначении зидовудина и других противовирусных препаратов (абакавир, диданозин, интерферон-альфа).

In vitro ламивудин продемонстрировал низкую токсичность к периферическим лимфоцитам, созревающим лимфоцитам и моноцитам-макрофагам, а также к различным клеткам костного мозга, имея, тем не менее, высокий терапевтический индекс.

Прием ламивудина и зидовудина снижает вирусную нагрузку и увеличивает число CD4 клеток, что значительно снижает риск прогрессирования заболевания и смертность.

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину вовлекает развитие изменений аминокислоты M184V, близко расположенной к активному участку вирусной обратной транскриптазы. Мутации M184V уменьшают восприимчивость к ламивудину. Вирусные штаммы, резистентные к зидовудину, при одновременном приобретении устойчивости к ламивудину, могут стать чувствительными к зидовудину. Однако, клиническое значение этого явления недостаточно определено.

Данные *in vitro*, как правило, предполагают, что продолжение приема ламивудина в антиретровирусной схеме лечения, несмотря на развитие M184V, может обеспечить остаточную антиретровирусную активность (вероятно, через нарушение вирусной пригодности). Клиническая значимость данной информации не установлена. На самом деле, имеющиеся клинические данные весьма ограничены и исключают любой надежный результат в этой области. В любом случае стимуляция восприимчивых НИОТ всегда должна быть предпочтительней, чем поддержание терапии ламивудина. Поэтому продолжение лечения ламивудином, несмотря на возникновение мутации M184V, должно рассматриваться только в случае, когда другие активные нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы недоступны.

Мутации участка M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Зидовудин, ставудин, абакавир сохраняют свои антиретровирусные действия против ламивудин-резистентного ВИЧ-1, содержащего только M184V мутацию. M184V RT мутанты демонстрируют снижение чувствительности к диданозину и зальцитабину в 4 раза; клиническое значение данного факта неизвестно.

Ламивудин демонстрирует низкую цитотоксичность в лимфоцитах периферической крови, установленных клеточных линиях лимфоцитов и моноцитов-макрофагов, а также различных клетках-предшественниках костного мозга *in vitro*. Развитие резистентности к аналогам тимидина (зидовудин – один из них) происходит в результате постепенного появления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накопления, по крайней мере, 4 из 6 мутаций. Мутации не вызывают перекрестную резистентность к другим нуклеозидам, что позволяет применять для лечения ВИЧ-инфекции другие ингибиторы обратной транскриптазы.

Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности. В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 кодонах обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации с вставкой в положение 6-ой пары азотистых оснований, соответствующих этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину, а также к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Оба вида этих мутаций значительно ограничивают терапевтические возможности при ВИЧ-инфекции.

Постконтактная профилактика ВИЧ

Международные руководства по профилактике передачи ВИЧ-инфекции при случайном воздействии ВИЧ-инфицированной крови, например, при уколе иглой, рекомендуют начать комбинированную терапию зидовудином

и ламивудином в течение 1-2 часов после воздействия. В случае более высокого риска заражения в режим лечения следует включить ингибиторы протеаз. Рекомендуется продолжать антиретровирусную профилактику в течение четырех недель. Контролируемые клинические исследования в поддержку данных рекомендаций ограничены. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

Показания к применению

- лечение ВИЧ-инфекции

Способ применения и дозы

Лечение и мониторинг пациентов должен осуществлять врач, имеющий опыт проведения терапии ВИЧ-инфекции.

Препарат Комбивир можно принимать вне зависимости от приема пищи. Рекомендуется глотать таблетку целиком, не разжевывая. В случае, когда пациент не в состоянии проглотить целую таблетку, допускается ее измельчение и растворение в небольшом количестве жидкости или полужидкой пище. Смесь следует употребить сразу же после приготовления.

В тех случаях, когда необходимо снизить или уменьшить дозу, а так же отменить один из компонентов препарата Комбивир (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина (Эпивир[®]) и зидовудина (Ретровир[®]).

Взрослые и дети старше 6 лет весом более 30 кг

По одной таблетке два раза в сутки.

Дети весом от 21 кг до 30 кг

По ½ таблетки утром и целой таблетке вечером.

Дети весом от 14 кг до 21 кг

По ½ таблетки утром и вечером.

Режим дозирования для пациентов с массой тела 14-30 кг основывается преимущественно на фармакокинетическом моделировании и данных клинических исследований с использованием отдельных компонентов ламивудина и зидовудина. Ввиду возможного повышения экспозиции зидовудина – у пациентов с массой тела 21-30 кг может быть применен альтернативный метод дозирования по ½ таблетки три раза в день для улучшения толерантности (переносимости).

Таблетки Комбивир не должны применяться у детей весом менее 14 кг, так как дозировка не может быть точно скорректирована в соответствии с весом ребенка. Таким пациентам ламивудин и зидовудин следует принимать в качестве отдельных препаратов в соответствии с установленными рекомендациями по дозировке данных препаратов. Для этих пациентов и пациентов, которые не в состоянии проглотить таблетку, имеются растворы ламивудина и зидовудина для перорального применения.

Пожилые пациенты

Специальных исследований не проводилось, но у данной когорты необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата в связи со снижением функции почек и изменениями гематологических параметров.

Применение при почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью концентрации ламивудина и зидовудина в плазме крови повышены вследствие замедления их элиминации. Поскольку пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) в ряде случаев необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Применение при нарушении функции печени

При печеночной недостаточности может отмечаться кумуляция зидовудина в результате замедления связывания его с глюкуроновой кислотой. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина, чтобы иметь возможность индивидуально подбирать дозы зидовудина.

Применение у пациентов с гематологическими побочными эффектами

При выраженной анемии (уровень гемоглобина менее 9 г/дл или 5,59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$ /л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. Вероятность развития этих побочных эффектов выше у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала терапии, особенно у пациентов с запущенной формой ВИЧ-инфекции. Поскольку при применении Комбивира невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять эти препараты по отдельности.

Побочные действия

Побочные реакции были выявлены в процессе терапии ВИЧ, при назначении препарата Комбивир и при назначении ламивудина и зидовудина по отдельности. Не всегда ясно, относятся ли указанные побочные реакции непосредственно к ламивудину/зидовудину, или же являются результатом применения широкого спектра препаратов, используемых для лечения ВИЧ, либо последствиями самого заболевания. Аддитивная токсичность при назначении комбинации ламивудина/зидовудина отсутствует.

В соответствии с частотой проявления побочные реакции определяются как очень частые ($>1/10$), частые ($>1/100$, $<1/10$), нечастые ($>1/1000$, $<1/100$), редкие ($>1/10\ 000$ и $<1/1000$), очень редкие ($<1/10\ 000$).

Реакции на ламивудин

Часто

- головная боль, бессонница
- кашель, заложенность носа
- простуда
- гиперлактатемия

- тошнота, рвота, боли в верхней части живота, диарея
- сыпь, алопеция
- артралгия, мышечные нарушения
- слабость, утомляемость, лихорадка

Нечасто

- анемия, нейтропения, тромбоцитопения
- транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)

Редко

- молочнокислый ацидоз
- перераспределение/накопление жировой клетчатки имеет мультифакторную этиологию, включая комбинированную терапию противовирусными препаратами
- повышение активности сывороточной амилазы, панкреатит (связь с приемом препарата не установлена)
- рабдомиолиз
- гепатит
- отёк Квинке

Очень редко

- эритроцитарная аплазия
- периферическая нейропатия, парестезия (связь с проводимой терапией не установлена)

Реакции на зидовудин

Очень часто

- тошнота
- головная боль

Часто

- анемия (может потребовать гемотрансфузий), нейтропения и лейкопения; эти состояния развиваются при применении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сутки) и у пациентов с тяжелой степенью ВИЧ-инфекции (особенно у пациентов со сниженным резервом костного мозга до начала лечения), преимущественно при снижении числа CD4 клеток ниже уровня $100/\text{мм}^3$; в этих случаях может потребоваться снижение дозы препарата или его отмена. Частота развития нейтропии возрастает у пациентов, у которых наблюдалось снижение количества нейтрофилов, содержания гемоглобина и витамина В₁₂ в сыворотке в начале лечения.
- гиперлактатемия
- головокружение
- рвота, боли в области живота, диарея
- повышение активности печеночных ферментов и билирубина
- миалгия
- недомогание

Нечасто

- тромбоцитопения, панцитопения (с гипоплазией костного мозга)
- диспноэ
- метеоризм

- сыпь, зуд
- миопатия
- лихорадка, генерализованные боли, астения

Редко

- эритроцитарная аплазия
- молочнокислый ацидоз
- перераспределение/накопление жировой клетчатки (имеет мультифакторную этиологию, включая комбинированную терапию противовирусными препаратами)
- беспокойство, депрессия
- бессонница, парестезии, сонливость, снижение скорости мышления, судороги
- кардиомиопатия
- кашель
- пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса
- панкреатит
- выраженная гепатомегалия со стеатозом
- пигментация ногтей и кожных покровов
- крапивница
- повышенная потливость
- учащенное мочеиспускание
- гинекомастия
- простуда, боли в грудной клетке, гриппоподобные симптомы

Очень редко

- апластическая анемия

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ламивудину, зидовудину или любому компоненту препарата
- тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$) или анемии (уровень гемоглобина менее 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л)
- детский возраст до 6 лет и масса тела менее 14 кг

Лекарственные взаимодействия

Поскольку Комбивир содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Клинические исследования не выявили клинически значимых взаимодействий между зидовудином и ламивудином.

Зидовудин метаболизируется в первую очередь ферментами глюкуронилтрансферазы (UGT); совместное применение индукторов или ингибиторов ферментов UGT может изменить экспозицию зидовудина. Ламивудин выводится почками. Активная почечная секреция ламивудина в моче опосредуется через белки-транспортёры органических анионов; совместное применение ламивудина с ингибиторами белка-транспортёра органических анионов или нефротоксическими препаратами может увеличить экспозицию ламивудина.

Ламивудин и зидовудин в значительной степени не усваиваются при помощи ферментов цитохрома P450 (таких как CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), а также они не ингибируют или не активируют эту ферментную систему. Поэтому взаимодействие с антиретровирусными ингибиторами протеазы, нуклеозидными и другими препаратами, метаболизируемыми крупными ферментами P₄₅₀, маловероятно.

Исследования взаимодействия проводились только при участии взрослых. Нижеуказанный список не следует рассматривать, в качестве исчерпывающего списка, но он представляет исследуемые классы.

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%) (Возможный механизм)	Рекомендации по совместному применению
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Нет необходимости в регулировании дозировки. Комбинирование не рекомендуется.
Диданозин / Зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	
Ставудин / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	
Ставудин / Зидовудин	In vitro антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к пониженному действию обоих препаратов.	
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Атоваквон/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Ввиду ограниченности данных клиническое значение неизвестно.
Атоваквон/Зидовудин (750 мг дважды в день с едой/ 200 мг. трижды в день)	AUC Зидовудина ↑33 % AUC Атоваквона ↔	
Кларитромицин/Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Прием Комбивира и кларитромицина по отдельности, по крайней мере, через 2 часа
Кларитромицин/Зидовудин (500 мг два раза в день/ 100 мг каждые 4 часа)	AUC Зидовудина ↓12 %	
Триметоприм / сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол) / Ламивудин (160 мг/800 мг один раз в день на протяжении 5 дней/ 300 мг единичная доза)	Ламивудин: AUC ↑40 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол AUC ↔ (ингибирование транспортёра органических катионов)	Нет необходимости в регулировке дозы Комбивира, если у пациента не нарушена функция почек. При совместном приеме с ко-тримоксазолом

Триметоприм / сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол) / зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Высокие дозы триметоприма / сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> (ПЦП), и токсоплазмоза не были изучены, и их следует избегать.
ФУНГИЦИДЫ		
Флуконазол / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Ввиду ограниченности данных клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина.
Флуконазол / Зидовудин (400 мг один раз в день / 200 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑74% (ингибирование UDP-глюкуронилтрансферазы)	
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Рифампицин / зидовудин (600 мг один раз в день / 200 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↓48% (воздействие UGP-глюкуронилтрансферазы)	
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЙ ПРЕПАРАТ		
Фенобарбитал / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для рекомендации регулирования дозы.
Фенобарбитал / Зидовудин	Взаимодействие не исследовано. Возможно небольшое понижение концентраций зидовудина в плазме из-за воздействия UGP-глюкуронилтрансферазы.	
Фенитоин / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Отслеживание концентраций фенитоина.
Фенитоин / Зидовудин	AUC фенитоина ↑↓	
Вальпроевая кислота / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Ввиду ограниченности данных клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина.
Вальпроевая кислота / Зидовудин (250 мг или 500 мг три раза в день / 100 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑80% (ингибирование UDP-глюкуронилтрансферазы)	
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ H1 ГИСТАМИНА)		
Ранитидин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Ранитидин выводится только частично почечной органической катионной транспортной системой.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Ранитидин / зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	

Циметидин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. Клинически значимое взаимодействие маловероятно. Циметидин выводится только частично почечной органической катионной транспортной системой.	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Циметидин / зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	
ЦИТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кладрибин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано. <i>In vitro</i> ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что ведет к потенциальному риску потери кладрибином эффективности в случае комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические результаты также подтверждают возможность взаимодействия ламивудина с кладрибином	Поэтому не рекомендуется одновременное применение ламивудина с кладрибином.
ОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Метадон / ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Ввиду ограниченности данных клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина. Необходимость регулировки дозы метадона маловероятна для большинства пациентов; иногда может потребоваться обратное титрование метадона.
Метадон / зидовудин (от 30 до 90 мг один раз в день / 200 мг каждые 4 часа)	AUC Зидовудина ↑43% AUC Метадона ↔	
СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВЫВЕДЕНИЮ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ		
Пробенецид / ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Ввиду ограниченности данных клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина.
Пробенецид / зидовудин (500 мг четыре раза в день / 2 мг/кг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑106% (ингибирование UDP-глюкуронилтрансферазы)	

Аббревиатуры: ↑ = увеличение; ↓ = снижение; ↔ = без значительных изменений;

AUC = Площадь под кривой зависимости концентрации от времени;

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация;

CL/F = очевидный клиренс при пероральном приеме препарата

Сообщалось об обострении анемии, связанной с рибавирином, если зидовудин используется как составная часть метода лечения ВИЧ, хотя точный механизм пока не объяснен. Сопутствующее использование рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска

анемии.

Если установлен риск появления анемии, необходимо уделить внимание замене зидовудина в комбинированном режиме антиретровирусной терапии. Это особенно важно для пациентов с опытом приема зидовудина, вызвавшего анемию.

Не рекомендуется одновременный прием ламивудина и кладрибина.

Комбинация эмтрицитабина и Комбивира не рекомендуется.

Сопутствующая терапия, в особенности терапия острой стадии, при помощи потенциально нефротоксичного или миелосупрессивного лекарственного препарата (т.е. системный пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубицин) может также увеличить риск побочных реакций на зидовудин. Если необходима сопутствующая терапия препаратом Комбивир и каким-либо из данных медицинских препаратов, то особое внимание нужно уделить мониторингу почечной функции, показателям крови, и, если необходимо, доза одного или нескольких веществ должна быть снижена.

Ограниченные данные клинических исследований не указывают на значительный повышенный риск побочных действий на зидовудин с котримоксазолом, аэрозольным пентамидином, пириметамином и ацикловиром при дозировках, используемых для профилактики.

Особые указания

Эффективное подавление вируса при использовании антиретровирусной терапии снижает риск передачи ВИЧ половым путем, но **не исключает** его полностью и **не предотвращает** передачу ВИЧ другим лицам половым путем или через кровь. Необходимо продолжать предпринимать необходимые меры предосторожности.

В данный раздел включены особые указания, относящиеся к двум активным компонентам препарата – ламивудину и зидовудину.

Рекомендуется назначение данных компонентов по отдельности в случае необходимости корректирования/отмены одного из компонентов; в данном случае перед применением таких препаратов следует ознакомиться с инструкциями по их применению.

Пациенты должны быть предостережены от самостоятельного назначения лекарственных препаратов во время терапии Комбивиром.

Следует избегать одновременное применение ставудина с зидовудином.

Опportunистические инфекции

У пациентов, применяющих Комбивир или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Побочные реакции со стороны крови

Анемия, нейтропения и лейкопения (обычно следующая за нейтропенией)

может встречаться у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ инфекции, получающих Комбивир, особенно в высоких дозах (1200 мг – 1500 мг/сутки), и имеющих сниженное костномозговое кроветворение до начала лечения, в связи с чем, настоятельно рекомендуется контролировать показатели крови во время терапии препаратом Комбивир. Обычно симптомы побочных эффектов не наблюдаются ранее 6 недель от начала приема препарата. Во время приема Комбивира у пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции необходимо контролировать анализы крови не реже одного раза в 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, а затем как минимум ежемесячно. На ранней стадии СПИДа (когда костномозговое кроветворение еще в пределах нормы) побочные реакции со стороны крови развиваются редко, поэтому анализы крови выполняются реже, в зависимости от общего состояния пациента, один раз в 1-3 месяца. В случае тяжелой анемии или миелосупрессии на фоне приема Комбивира может потребоваться снижение дозы зидовудина. Если содержание гемоглобина уменьшается до 9 г/л (5,59 ммоль/л), количество нейтрофилов снижается до $1,0 \times 10^9$ /л.

Так как изменение дозы зидовудина в составе препарата Комбивир невозможно, следует применять отдельные препараты зидовудина и ламивудина.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или самой ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Комбивир необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боли в области живота, тошнота, рвота, повышение уровня биохимических маркеров), до полного исключения диагноза.

Молочнокислый ацидоз

При применении антиретровирусных аналогов нуклеозидов были зарегистрированы случаи молочнокислого ацидоза, обычно связанного с гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Ранними симптомами (симптоматическая гиперлактатемия) развития молочнокислого ацидоза могут быть симптомы связанные с пищеварительной системой (тошнота, рвота и боли в животе), общая слабость, потеря аппетита, потеря веса, респираторные симптомы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе тахипноэ).

Молочнокислый ацидоз имеет высокий уровень смертности и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью.

Молочнокислый ацидоз обычно возникает после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозидов должно быть прекращено в случае симптоматической гиперлактатемии и метаболического/молочнокислого

ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстро повышающихся уровней аминотрансферазы.

С осторожностью следует назначать аналоги нуклеозидов пациенту (в частности, полным женщинам) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска, связанными с заболеваниями печени и жировой дистрофией печени (в том числе некоторые лекарственные препараты и алкоголь). В особую группу риска входят пациенты с сочетанной инфекцией гепатита С и принимающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином.

Пациенты группы повышенного риска должны находиться под тщательным наблюдением.

Нарушение функции митохондрий:

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* способность вызывать митохондриальные нарушения различной степени поражения. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов. Основными сообщаемыми неблагоприятными реакциями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Часто эти реакции носят транзиторный характер. Сообщалось о небольшом числе неврологических расстройств с поздним началом (гипертония, конвульсии, ненормальное поведение). Являются ли неврологические расстройства преходящими или носят постоянный характер, в настоящее время неизвестно. Все младенцы, подвергнутые внутриутробно воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-отрицательные, должны в последующем наблюдаться клинически и лабораторно и полностью исследоваться на возможную митохондриальную дисфункцию в случае возникновения соответствующих симптомов или признаков. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Липодистрофия

Перераспределение жировых отложений (липидистрофия), наблюдались у некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Долгосрочные последствия этих явлений в настоящее время неизвестны, сведения о механизме действия не полные.

Предполагается наличие связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы и липоатрофией и ингибиторами обратной транскриптазы. Высокий риск липидистрофии был связан с индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, и факторами, связанными с приемом лекарств, такими как длительная антиретровирусная терапия и соответствующие метаболические нарушения. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физических признаков

перераспределения жировой ткани. Следует измерять уровни сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Синдром реактивации иммунитета (СРИ)

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне реактивации иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии.

Заболевания печени

Если ламивудин используется параллельно для лечения ВИЧ и вируса гепатита В, дополнительная информация в отношении использования ламивудина в лечении гепатита В доступна в инструкции по применению лекарственного препарата Зеффикс®.

Эффективность и безопасность зидовудина не установлены у пациентов со значительными нарушениями функции печени.

У пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, отмечается высокий риск развития тяжелых побочных реакций со стороны печени, потенциально представляющих угрозу для жизни. При одновременном назначении противовирусной терапии гепатита В или С, следует изучить инструкцию по медицинскому применению данных препаратов.

У некоторых пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В (HBV) могут появляться клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита после прекращения приема ламивудина, что, в свою очередь, у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени может приводить к более тяжелым последствиям. Если препарат Комбивир был отменен у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В, следует контролировать показатели функциональных печеночных проб и регулярно определять уровень маркеров репликации HBV в течение 4 месяцев.

У пациентов с нарушениями функции печени, включая хронический активный гепатит, чаще наблюдаются изменения печеночных проб во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты нуждаются в мониторинге согласно стандартной клинической практике. При ухудшении функции печени следует рассмотреть возможность

приостановки или прекращения проводимой терапии.

Пациенты с сопутствующей инфекцией вируса гепатита С

Одновременное назначение рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска анемии

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая использование кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелое подавление иммунитета, высокий индекс массы тела), сообщалось о случаях остеонекроза, особенно у пациентов, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают ломоту и боль в суставах, тугоподвижность суставов и трудности при движении.

Комбивир не должен приниматься вместе с какими-либо другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин, или лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин.

Комбинирование ламивудина с кладрибином не рекомендуется.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Комбивир на детородную функцию женщин. У мужчин прием зидовудина не влияет на состав спермы, морфологию и подвижность сперматозоидов.

Беременность

Как правило, решая использовать антиретровирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции беременных женщин и, следовательно для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ новорожденному, необходимо учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин.

В частности, использование беременными женщинами зидовудина с последующим лечением новорожденных снизило передачу ВИЧ от матери к ребенку. Большое количество данных по беременным женщинам, принимающим ламивудин и зидовудин, не показали риск развития внутриутробных дефектов (более 3000 результатов применения с первого триместра по каждому препарату, из которых свыше 2000 результатов включают прием как ламивудина, так и зидовудина). На основании упомянутых данных мальформативный риск у людей маловероятен.

Активные компоненты препарата Комбивир ингибируют репликацию клеточной ДНК, а зидовудин, как показано, обладал канцерогенным свойством на животных моделях. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Для пациенток с сопутствующим гепатитом, которые получали терапию ламивудин-содержащими препаратами, такими как Комбивир, и в последствии забеременели, необходимо рассмотреть возможность лечения гепатита при отказе от ламивудина.

Митохондриальная дисфункция

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* способность вызывать митохондриальные нарушения различной

степени поражения. Были сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных младенцев, подвергнутых внутриутробно и/или постнатально воздействию нуклеозидных аналогов.

Лактация

Поскольку ВИЧ проникает в грудное молоко, женщинам не рекомендуется кормить ребенка грудью во избежание передачи вируса. Если искусственное вскармливание невозможно, необходимо обратиться к официальным местным рекомендациям по грудному вскармливанию на фоне антиретровирусной терапии.

На основании данных исследования более 200 пар матерей/детей, получавших лечение ВИЧ, концентрация ламивудина в сыворотке крови у младенцев, находившихся на грудном вскармливании матерями, получавшими лечение ВИЧ, очень низкая (< 4 % концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно снижается до неопределяемых уровней, когда младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, достигают возраста 24 недель. Нет данных о безопасности абакавира и ламивудина при применении его у младенцев младше трех месяцев.

При приеме зидовудина в дозе 200 мг его концентрация в грудном молоке идентична таковой в сыворотке плазмы.

Кроме того, ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется кормить грудью своих младенцев ни при каких обстоятельствах, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не проводилось специального изучения влияния препарата Комбивир на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства препарата свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Тем не менее, следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов.

Передозировка

Симптомы: сведения о случаях передозировки Комбивира ограничены. Специфические симптомы и признаки острой передозировки ламивудина и зидовудина отсутствуют. Ни один из подобных случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось. *Лечение:* рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков интоксикации и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, при передозировке можно применять непрерывный гемодиализ. Гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны для выведения из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида). Для более детальной информации необходимо обратиться к инструкции по применению каждого из компонентов по отдельности.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой.

10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида. По 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не принимать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.,
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Польша

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.,
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited,
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Великобритания

Адрес организации, принимающей на территории Республики**Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz.