Комбивир



Код АТХ:

- J05AR01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Зидовудин
- Ламивудин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальные, с риской и выгравированной надписью "GXFC3" на обеих сторонах.

	1 таб.
зидовудин	300 мг
ламивудин	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 269.62 мг, кремний коллоидный безводный 2.25 мг, магния стеарат 5.63 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 22.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый (гипромеллоза 59.75 %, титана диоксид 31.25 %, макрогол 400 8 %, полисорбат 80 1 %) 16.9 - 20.6 мг.

10 шт. - блистеры Ал/ПВХ (6) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ламивудин и зидовудин являются высокоэффективными избирательными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Оба препарата последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата (ТФ). Ламивудина-ТФ и зидовудина-ТФ являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Однако противовирусная активность препаратов обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит обрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток.

In vitro ламивудин демонстрирует низкую цитотоксичность по отношению к лимфоцитарным и моноцитарно-макрофагальным колониям и к ряду клеток-предшественников красного костного мозга. Таким образом, ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в 184 кодоне (M184V), расположенном рядом с активным центром обратной транскриптазы ВИЧ. Данные варианты вируса возникают как *in vitro,* так и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные режимы терапии, включающие ламивудин.

Штаммы вируса с мутацией M184V демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и обладают меньшей репликативной активностью *in vitro.* Исследования, проведенные *in vitro,* показали, что зидовудин-резистентные изоляты вирусов могут приобрести чувствительность к зидовудину в случае одновременного развития резистентности к ламивудину. Клиническое значение этого явления неясно.

Мутации в сайте M184V приводят к возникновению перекрестной резистентности ВИЧ только к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Зидовудин и ставудин сохраняют активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1, имеющих только мутацию M184V. У штаммов ВИЧ с мутациями M184V определяется не более чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину и зальцитабину; клиническое значение этого явления не установлено.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо изучена и происходит в результате постепенного накопления специфических мутаций в 6 кодонах (41, 67, 70, 210, 215 и 219) обратной транскриптазы ВИЧ. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина в результате комбинированных мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по крайней мере, четырех из шести мутаций. Данные мутации устойчивости к аналогам тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим аналогам нуклеозидов, что позволяет впоследствии применять другие одобренные ингибиторы обратной транскриптазы.

Два вида мутаций приводят к развитию множественной лекарственной резистентности.

В одном случае мутации происходят в 62, 75, 77, 116 и 151 позициях обратной транскриптазы ВИЧ, и во втором случае речь идет о T69S мутации с вставкой 6-ти пар азотистых оснований в 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.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 вирусной нагрузки и увеличению содержания CD4 клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина или комбинации ламивудина и зидовудин-содержащих режимов терапии приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности.

По отдельности монотерапия ламивудином или зидовудином приводила к возникновению изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам *in vitro.* Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ).

Тесты на чувствительность ВИЧ к препаратам *in vitro* не были стандартизованы, поэтому на их результаты могут влиять различные методологические факторы. В настоящее время связь между чувствительностью к ламивудину и/или зидовудину *in vitro* и клиническим эффектом терапии не изучена.

Ламивудин и зидовудин широко используются как компоненты комбинированной антиретровирусной терапии совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ [ИП], ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ], ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния).

Комбинированные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин, эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с мутацией M184V.

Профилактика заражения

Международные руководства (Центр по контролю заболеваемости, июнь 1998 г) рекомендуют применение комбинации ламивудина и зидовудина в течение 1–2 ч после контакта с ВИЧ-инфицированной кровью (например, после укола иглой). В случае высокого риска заражения в схему антиретровирусной терапии должен быть включен препарат из группы ингибиторов протеазы. Профилактическое лечение рекомендуется проводить в течение 4 недель. Данных об эффективности профилактического лечения после случайного заражения ВИЧ накоплено недостаточно; контролируемых исследований не проводилось. Несмотря на быстрое начало лечения антиретровирусными препаратами, нельзя исключить возможность сероконверсии.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются в ЖКТ. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80–85 %, а зидовудина - 60–70%.

Исследование биоэквивалентности было проведено с целью сравнения препарата Комбивир с препаратами Эпивир (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг) и Ретровир (таблетки, 300 мг), принятыми внутрь одновременно,

при этом исследовалось влияние пищи на скорость и степень всасывания. Прием препарата Комбивир биоэквивалентен приему натощак препаратов Эпивир и Ретровир.

После приема препарата Комбивир внутрь максимальные концентрации ламивудина и зидовудина (C_{max}) 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) мкг мл и 1.8 (1.5–2.2) мкг/мл соответственно.

Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении AUC) и $T_{1/2}$ после приема с пищей были сходными с показателями после приема натощак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Прием размельченных таблеток вместе с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Этот вывод сделан на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100% размельченной таблетки.

Распределение

При в/в введении средний V_d для ламивудина и зидовудина составляет 1.3 и 1.6 л/кг соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36% сывороточного альбумина *in vitro*). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34–38 %. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством их замещения в местах связывания на белках маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после перорального приема отношение между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляет в среднем 0.12 и 0.5 соответственно.

Метаболизм

Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и низкого связывания с белками плазмы крови.

5’-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом приблизительно 50–80% от принятой дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции.

Выведение

$T_{1/2}$ ламивудина составляет 5–7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0.32 л/ч х кг, при этом почечный клиренс составляет более 70% с участием катионной транспортной системы.

При в/в введении зидовудина средний $T_{1/2}$ составляет 1.1 ч, а средний системный клиренс - 1.6 л/ч х кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0.34 л/ч х кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

У детей в возрасте старше 5–6 мес фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема во всех изученных дозировках у взрослых и детей; его биодоступность составляет 60–74%, в среднем 65%. C_{max} составляет 4.45 мкМ (1.19 мкг/мл) после приема 120 мг/м^2 зидовудина в форме раствора и 7.7 мкМ (2.06 мкг/мл) после приема дозы 180 мг/м^2. Доза 180 мг/м^2 4 раза/сут приводит к такой же системной экспозиции у детей (AUC_{24} 10.7 ч х мкг/мл), как и прием 200 мг 6 раз/сут у взрослых (AUC_{24} 10.9 х мкг/мл).

В исследовании у шести ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивалась фармакокинетика зидовудина после приема 120 мг/м^2 3 раза/сут и после перехода на дозу 180 мг/м^2 2 раза/сут. Системная экспозиция (AUC и C_{max}) в плазме была сходной при двукратном и трехкратном режиме дозирования (суточная доза та же).

В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако абсолютная биодоступность (примерно 55–65%) была снижена у детей в возрасте младше 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей, как у взрослых, к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 мес до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/сут. После приема этой дозы AUC_{0-12} достигает 3800–5300 нг х ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

Вследствие сниженного почечного клиренса выведение ламивудина нарушается при почечной недостаточности. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с КК менее 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Снижение глюкуронизации у пациентов с нарушением функции печени вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Беременность не влияет на фармакокинетику ламивудина и зидовудина. Ламивудин и зидовудин обнаруживаются в сыворотке ребенка при рождении в тех же концентрациях, что и в сыворотке матери и пуповинной крови при родах, что подтверждает теорию пассивного проникновения через гематоплацентарный барьер.

Показания к применению:

— для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 14 кг.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительностью к ламивудину, зидовудину или какому-либо другому компоненту этого препарата;

— тяжелая нейтропения (число нейтрофилов менее 0.75 × 10^9/л);

— тяжелая анемия (уровень гемоглобина менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л).

Способ применения и дозы:

Препарат Комбивир принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение препаратом Комбивир должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется дробить таблетки и добавлять их к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

Взрослым и подросткам с массой тела не менее 30 кг рекомендуемая доза препарата Комбивир составляет 1 таб. 2 раза/сут.

Детям с массой тела от 21 до 30 кг рекомендуемая доза препарата Комбивир 0.5 таб. утром плюс 1 таб. вечером.

Детям с массой тела от 14 до 21 кг рекомендуемая доза препарата Комбивир по 0.5 таб. 2 раза/сут.

Детям с массой тела менее 14 кг следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

В тех случаях, когда необходимо снизить дозу препарата Комбивир, уменьшить дозу или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина (Эпивир в лекарственных формах раствор для приема внутрь или таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и зидовудина (Ретровир в лекарственных формах капсулы или раствор для приема внутрь).

Специфических данных по применению препарата Комбивир у **лиц пожилого возраста** нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.

Поскольку **пациентам с нарушением функции почек** (КК менее 50 мл/мин) необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

У **пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени** рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

При **снижении содержания гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее 1.0 х 10^9/л)** может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении препарата Комбивир невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Побочное действие:

Лечение ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов может вызывать побочные эффекты. В отношении многих побочных эффектов неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же

являются следствием основного заболевания. В состав препарата Комбивир входят ламивудин и зидовудин, и поэтому он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих компонентов. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1 000 и <1/100), *редко* (≥1/10 000 и <1/1 000), *очень редко* (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Ламивудин

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: нечасто **-** нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редко -истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - гиперлактатемия; редко - молочнокислый ацидоз.

Перераспределение/накопление жировой ткани: частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны нервной системы: часто **-** головная боль; очень редко - парестезии, имеются сообщения о периферической нейропатии, однако ее связь с терапией ламивудином не известна.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто **-** тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея; редко - панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена, повышение уровня сывороточной амилазы.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - транзиторное повышение уровней печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто **-** сыпь, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто **-** артралгия, мышечные нарушения; редко - рабдомиолиз.

Общие и местные реакции: часто **-** усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто **-** анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные эффекты чаще возникают при использовании высоких доз зидовудина (1200–1500 мг в сутки), у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток CD4 менее 100/мм^3. У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина B_{12} в сыворотке снижены в момент начала лечения зидовудином. Нечасто - тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга); редко - истинная эритроцитарная аплазия; очень редко - апластическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто **-** гиперлактатемия; редко **-** молочнокислый ацидоз, анорексия.

Перераспределение/накопление жировой ткани: частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны психики: редко - тревога и депрессия.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто **-** головокружение; редко - бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка; редко - кашель.

Со стороны ЖКТ: очень часто **-** тошнота; часто - рвота, боль в животе и диарея; нечасто - метеоризм; редко - пигментация слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса, диспепсия, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение уровней печеночных ферментов и билирубина; редко - поражения печени, такие как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто **-** сыпь и зуд; редко - пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия; нечасто - миопатия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - учащенное мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко - гинекомастия.

Общие и местные реакции: часто - общее недомогание; нечасто - лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения; редко - озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Передозировка:

Симптомы: сведения о случаях передозировки препарата Комбивир ограничены. Каких-либо специфических симптомов не выявлено при острой передозировке ламивудина или зидовудина кроме тех, которые относятся к побочному действию препарата. Ни один из этих случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось.

Лечение: в случае передозировки 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, однако соответствующего клинического опыта пока нет. По-видимому, гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны для выведения зидовудина из организма, но эти методы ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида). Более подробные данные содержатся в инструкциях по применению ламивудина и зидовудина.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не рекомендуется применять препарат Комбивир в первые 3 месяца беременности, если только ожидаемая польза для матери не превышает вероятный риск для плода.

Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду. Относительно ламивудина таких данных нет. Следовательно, препарат Комбивир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

У новорожденных и младенцев, которые во время беременности матери или родов подвергались воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, отмечено незначительное транзиторное повышение уровня сывороточного лактата. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и другой неврологической патологии.

Причинно-следственная связь возникновения этих патологических состояний с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности не установлена.

В целом, для детей, матери которых во время беременности принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, польза от снижения риска вертикальной передачи ВИЧ, очевидно, превышает опасность, связанную с побочными эффектами этих препаратов.

Данные о влиянии ламивудина и зидовудина на фертильность у женщин отсутствуют.

Зидовудин не влияет на количество, морфологию и подвижность сперматозоидов у мужчин.

ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется грудное вскармливание в целях профилактики вертикальной передачи ВИЧ. Поскольку ламивудин, зидовудин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание запрещено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку препарат Комбивир содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином невелика, так как только небольшая часть введенного препарата подвергается метаболизму и связывается с белками плазмы, а препарат почти полностью выводится почками в неизмененном виде.

Зидовудин тоже в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина.

Ниже перечислены некоторые лекарственные средства, представляющие классы препаратов, которые необходимо применять с осторожностью на фоне терапии препаратом Комбивир.

Взаимодействия с участием ламивудина

Ламивудин преимущественно выводится с помощью катионной транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия препарата Комбивир с лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

Триметоприм: одновременный прием ламивудина и комбинации триметоприма и сульфаметоксазола (160 мг + 800 мг, *ко*-тримоксазол) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40% при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и препарата Комбивир у пациентов с почечной недостаточностью. Эффект совместного назначения ламивудина и высоких доз ко-тримоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза не изучался.

Зальцитабин: ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование зальцитабина при одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Комбивир в комбинации с зальцитабином.

Взаимодействия с участием зидовудина

Атоваквон: зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атоваквона. Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атоваквон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии AUC зидовудина увеличивается на 33%, C_{max} в плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500–600 мг/сут и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атоваквоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно. При необходимости более длительного сочетанного применения этих препаратов рекомендуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Кларитромицин: всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме таблеток кларитромицина. Интервал между приемами зидовудина и кларитромицина должен составлять не менее 2 ч.

Ламивудин: одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13% времени воздействия зидовудина и к увеличению на 28% его C_{max} в плазме. Однако при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Фенитоин: у некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с фенитоином, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают препарат Комбивир и фенитоин.

Пробенецид: по некоторым данным, пробенецид увеличивает средний $T_{1/2}$ зидовудина и AUC в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Рифампицин: ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и рифампицина уменьшается AUC зидовудина на 48±34%. Однако клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Ставудин: зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудина при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется совместное применение ставудина и препарата Комбивир.

Другие препараты: ацетилсалициловая кислота, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсоп и изопринозин могут изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления микросомального метаболизма зидовудина. Перед назначением этих препаратов в сочетании с препаратом Комбивир, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможные лекарственные взаимодействия.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например системное введение *пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластина и доксорубицина*) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата Комбивир и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Так как у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата Комбивир, могут развиться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной антимикробной терапии с целью их профилактики. Для такой профилактики применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Несмотря на прием препарата Комбивир или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как препарат Комбивир, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата Комбивир с другими препаратами при их сопутствующем приеме.

Гематологические нарушения

Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (обычно вторичной за счет нейтропении) у пациентов, получающих зидовудин. Эти явления чаще наблюдаются при назначении высоких доз зидовудина (1200–1500 мг/сут) у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения. Поэтому у пациентов, получающих препарат Комбивир, необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4–6 недель от начала терапии. У пациентов с развернутой клинической картиной ВИЧ-инфекции показатели крови рекомендуется контролировать не реже одного раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, а затем - не реже одного раза в месяц. У пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции побочные эффекты со стороны системы крови отмечаются редко. В данной ситуации общий анализ крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например один раз в 1–3 мес. Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения препаратом Комбивир, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например при уровне гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее 1.0×10^9/л. Поскольку индивидуально подобрать дозу препарата Комбивир невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Панкреатит

У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин, описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием - ВИЧ-инфекцией. Лечение препаратом Комбивир необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение уровня биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата Комбивирдо исключения диагноза панкреатит.

Молочнокислый ацидоз/выраженная гепатомегалия со стеатозом

У пациентов, принимавших антиретровирусные препараты - аналоги нуклеозидов, в виде монотерапии или в комбинации, в т.ч. числе ламивудин и зидовудин, описаны редкие, но с возможным летальным исходом случаи молочнокислого ацидоза и выраженной гепатомегалии с жировой дистрофией печени. Большинство случаев регистрировались у женщин.

Клинические симптомы молочнокислого ацидоза включают общую слабость, потерю аппетита и внезапную необъяснимую потерю веса, желудочно-кишечные и дыхательные нарушения (одышка и учащение дыхания).

Препарат Комбивир следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска поражения печени. Прием препарата следует приостановить у пациентов с клиническими и лабораторными симптомами молочнокислого ацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и стеатоз, даже в отсутствие повышения уровней трансаминаз).

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение / накопление жировой ткани, включая центральный тип ожирения, дорсоцервикальное отложение жира ("горб буйвола"), уменьшение подкожно-жирового слоя на лице и конечностях, увеличение молочных желез, повышение уровней сывороточных липидов и глюкозы крови. Перечисленные симптомы у пациентов могут наблюдаться вместе или по отдельности.

Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим синдромом, который часто относят к липодистрофии, могут вызывать все препараты классов ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти побочные эффекты.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль.

Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны.

Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять уровни сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом

возможно обострение воспалительного процесса на фоне асимптоматической или резидуальной оппортунистической инфекции, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии. Наиболее значимые примеры - это цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или фокальная микобактериальная инфекция и пневмоцистная пневмония. Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение.

Сопутствующий вирусный гепатит В

Препарат Комбивир следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, обусловленным хроническим гепатитом В, поскольку в редких случаях возможно развитие обострения гепатита при отмене ламивудина. Необходимо проводить периодический мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

Сопутствующий вирусный гепатит С

Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антиретровирусной терапии с целью отмены зидовудина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

При нарушениях функции почек

Поскольку **пациентам с нарушением функции почек** (КК менее 50 мл/мин) необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

При нарушениях функции печени

У **пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени** рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Применение в пожилом возрасте

Специфических данных по применению препарата Комбивир у **лиц пожилого возраста** нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.

Применение в детском возрасте

Препарат применяется у детей с массой тела более 14 кг.

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°С, в недоступном для детей месте. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kombivir