Вирокомб



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	**1 таб.**
ламивудин	150 мг
зидовудин	300 мг

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ламивудин и зидовудин являются высокоэффективными избирательными ингибиторами 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 разрыв 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.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 нагрузки и увеличению содержания $CD4^+$-клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина или комбинации ламивудина и зидовудинсодержащих режимов терапии приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболеваемости и смертности.

По отдельности, ионотерапия 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 зидовудинрезистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антирстровирусную терапию (АРТ). Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином широко используется как компонент АРТ совместно с другими антирстровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протсезы ВИЧ [ИП], нуклеозидные ингибиторы обратной транскиптазы [ННИОТ]).

Профилактика заражения

Международные руководства 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 ингибиторы протеазы ВИЧ должны быть также включены в режим профилактики. Курс профилактики антирстровирусными средствами должен составлять 4 недели. Несмотря на немедленно назначенное лечение, сероконверсия все же может возникнуть.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином замедляет развитие резистентности к зидовудину у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию.

Фармакокинетика

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

После приема внутрь C_{max} ламивудина и зидовудина отмечались через 1.02 ч и 0.58 ч и составили 2 мкг/мл и 2.3 мкг/мл соответственно. Для ламивудина значения AUC_{0-t} 7.6 мкг × ч/мл, $AUC_{0-\infty}$ 7.8 мкг × ч/мл. Для зидовудина значения AUC_{0-t} 2.6 мкг × ч/мл, $AUC_{0-\infty}$ 2.6 мкг × ч/мл.

V_d ламивудина и зидовудина составляет 1.3 и 1.6 л/кг, соответственно. У ламивудина связывание с белками плазмы составляет 35%, у зидовудина - 34-36%. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством замещения белковых связей маловероятно. Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость.

Через 2-4 ч после пероралыюго приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0.12 и 0.5 соответственно.

Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) с образованием неактивного метаболита транссульфоксида и низкого связывания с белками плазмы крови. Метаболизируется в клетках до образования 5-трифосфата.

Основным метаболитом зидовудина в плазме и моче является 5'-глюкуронид, при этом приблизительно 50-80% от введенной дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. 3'-амино-3'дезокситимидин определяется в моче после в/в введения.

$T_{1/2}$ ламивудина - 5-7 ч. Системный клиренс ламивудина - 0.32 л/ч/кг. 70% ламивудина выводится почками с участием катионной транспортной системы, 10% - печенью.

$T_{1/2}$ зидовудина - 1.1 ч. Системный клиренс зидовудина -1.6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0.34 л/ч/кг посредством клубочконой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках.

Фармакокинетические параметры у особых групп пациентов.

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

Дети. У детей в возрасте старше 5-6 месяцев 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} в равновесном состоянии составляет 4.45 мкмоль (1.19 мкг/мл) после приема 120 мг/м^2 зидовудина в форме раствора и 7.7 мкмоль (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 мкг × ч/мл), как и доза 200 мг/м^2 6 раз/сут у взрослых (AUC_{24} 10.9 мкг × ч/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 мг × 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.

Пациенты с нарушением функции почек. При почечной недостаточности вследствие сниженного почечного клиренса выведение ламивудина нарушается. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени. Снижение глюкуронирования вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью требуется коррекция доз.

Беременность. При беременности фармакокинетика ламивудина и зидовудина не меняется. 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:

— лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 12 лет с прогрессирующим иммунодефицитом (содержание $CD4^+$-клеток менее 500 в 1 $мм^3$). Используется в составе комбинированной противовирусной терапии.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— тяжелая степень нейтропении (число нейтрофилов менее 0.75×10^9/л) или анемии (уровень гемоглобина менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л);

— дети до 12 лет с массой тела менее 30 кг (ввиду невозможности дозирования данной лекарственной формы);

— повышенная чувствительность к ламивудину, зидовудину или любому другому компоненту препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат Вирокомб принимается внутрь независимо от приема пищи. Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Тем пациентам, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо незамедлительно принять внутрь.

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела не менее 30 кг: по 1 таб. 2 раза/сут.

В тех случаях, когда необходимо уменьшить дозу Вирокомба или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

Применение у **детей**: Вирокомб не показан детям до 12 лет с массой тела менее 30 кг. Врачам следует руководствоваться информацией по применению ламивудина и зидовудина.

Применение у **пациентов пожилого возраста**: специфических данных по применению Вирокомба у лиц пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, изменения показателей крови и нарушение функции почек.

Применение при **почечной недостаточности**: у пациентов с почечной недостаточностью концентрации ламивудина и зидовудина в крови повышены, вследствие замедления их элиминации. **Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)** в ряде случаев необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, поэтому им рекомендуется назначать ламивудин и зидовудин раздельно.

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 нарушения функции печени** рекомендуется применять ламивудин и зидовудин раздельно, чтобы иметь возможность индивидуально подбирать дозу зидовудина.

Применение у пациентов с гематологическими побочными эффектами: при выраженной анемии (содержание гемоглобина менее 9 г/дл или 5.59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее 1×10^9/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 поздней стадией ВИЧ-инфекции. Поскольку при назначении Вирокомба 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 они

ламивудином, зидовудином, широким спектром других препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием самой болезни. Вирокомб может вызывать побочные эффекты, характерные для зидовудина и ламивудина. Однако в настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью. По частоте побочные эффекты были разделены на следующие категории: очень частые > 1:10; частые > 1:100 и < 1:10; нечастые > 1:1000 и < 1:100; редкие > 1:10 000 и < 1:1000; очень редкие < 1:10000.

Ламивудин

Со стороны системы крови и кроветворных органов: нечастые - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; очень редкие - истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: частые - гиперлактатемия; редкие - молочнокислый ацидоз, перераспределение/накопление жировой ткани. Частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны ЦНС: частые - головная боль; очень редкие - парестезии; имеются сообщения о периферической невропатии, однако, ее связь с приемом ламивудина не ясна.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея; редкие - панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена. Повышение уровней сывороточной амилазы.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые - транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ).

Со стороны кожи и подкожножировой клетчатки: частые - сыпь, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частые - артралгия, мышечные поражения; редкие - рабдомиолиз.

Прочие: частые - усталость, общее недомогание, лихорадка.

Зидовудин

Со стороны системы крови и кроветворных органов: частые - 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 с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и с числом $CD4^+$-клеток менее 100 в 1 $мм^3$. В таких случаях иногда необходимо снизить дозу зидовудина или отменить его. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, содержание гемоглобина и содержание витамина B_{12} в сыворотке снижены до начала лечения зидовудином. Нечастые - тромбоцитопения и панцигонения (с гипоплазией костного мозга); редкие - истинная эритроци гарная аплазия; очень редкие - апластическая анемия.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: частые - гиперлактатемия; редкие - молочнокислый ацидоз, анорексия. Перераспределение/накопление жировой ткани. Частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Со стороны ЦНС: очень частые - головная боль; частые - головокружение; редкие - бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

Психические нарушения: редкие - тревога, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редкие - кардиомиопатия.

Со стороны дыхательной системы.органовгрудной клетки и средостения: нечастые - одышка; редкие - кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые - тошнота; частые - рвота, боль в животе и диарея; нечастые - метеоризм; редкие - пигментация слизистой оболочки полости рта, изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), диспепсия, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частые - повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации билирубина; редкие - такие поражения печени, как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечастые - сыпь и зуд; редкие - пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частые - миалгия; нечастые - миопатия.

Со стороны мочевылелительной системы: редкие - учащенное мочеиспускание.

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

Прочие: частые - общее недомогание; нечастые - лихорадка, генерализованный болевой синдром, астения, бронхиальная астма; редкие - озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

Передозировка:

Ни один из случаев передозировки зидовудина или ламивудина не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов зарегистрировано не было.

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков интоксикации и проводить стандартную поддерживающую терапию. Ламивудин выводится с помощью диализа, поэтому при передозировке можно применять непрерывный гемодиализ. Гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не рекомендуется применять препарат Вирокомб в I триместре беременности, если только ожидаемая польза для матери не превышает возможный 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 Вирокомб можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Женщинам, которые принимают Вирокомб, не рекомендуется кормить ребенка грудью. У новорожденных и младенцев, которые внутриутробно или в период рождения подвергались воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, отмечено небольшое преходящее повышение лактата в крови. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития, судорожных припадков и другой невротической патологии. Причинно-следственная связь возникновения этих патологических состояний с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы во время беременности не установлена В целом, у детей, матери которых во время беременности приниматть нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, польза от снижения риска вертикальной передачи ВИЧ, очевидно, превышает опасность, связанную с побочными эффектами этих препаратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Поскольку Вирокомб содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином невелика, гак как он почти полностью выводится почками и только в небольших количествах подвергается печеночному метаболизму и связывается с белками плазмы. Связывание зидовудина с белками плазмы также невелика, но он подвергается преимущественному метаболизму в печени с образованием неактивного глюкуронида.

Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глкжуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина. Лекарственные средства, перечисленные ниже, необходимо применять с осторожностью на фоне терапии Вирокомбом.

Взаимодействия с участием ламивудина

Ламивудин преимущественно выводится с помощью катионной транспортной системы, следовательно необходимо помнить о возможности взаимодействия препарата Вирокомб с лекарственными средствами, которые имеют тот же путь выведения.

*Взаимодействие с триметоприм*ом

Одновременный прием ламивудина и триметоприма (одного из компонентов препарата ко-тримоксазола) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40%. Пациентам с нормальной функцией почек индивидуального подбора дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику тримептоприма и сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и Вирокомба у пациентов с почечной недостаточностью.

Взаимодействие с залцитабином

Ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование залцитабина при одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Вирокомб в комбинации с залцитабином.

Взаимодействия с участием зидовудина

Одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13% продолжительности действия зидовудина и к увеличению на 28% его максимальной концентрации в плазме. Полагают, что такое повышение не представляет опасности для пациентов. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Взаимодействие с атовахоном

Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атовахона. Однако фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атовахон снижает степень метаболизма зидовудина до его глюкуронида (в равновесном состоянии площадь под фармакокинетической кривой зидовудина увеличивается на 33%, максимальная концентрация 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 атовахоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно.

Взаимодействие с кларитромицином

При одновременном приеме таблеток кларитромицина всасывание зидовудина снижается. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум в 2 ч.

Взаимодействие с фенитоином

У некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с фенитоином, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Необходимо контролировать концентрацию фенитоина в крови у пациентов в случае сочетанного применения Вирокомба и фенитоина.

Взаимодействие с парацетамолом

Сочетание парацетамола и зидовудина сопровождалось повышением частоты нейтропении, особенно при длительной терапии. Однако, парацетамол в терапевтических дозах не вызывает повышепия плазменной концентрации зидовудина и его глюкуронида.

Взаимодействие с пробенецидом

По некоторым данным пробенецид увеличивает средний период полувыведения зидовудина и площадь под фармакокинстической кривой (AUC) в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии иробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно, самого зидовудина.

Взаимодействие с рифампицином

Ограниченные данные показывают, что при сочетанием приеме зидовудина и рифампицина уменьшается площадь под фармакокинетической кривой (AUC) зидовудина с 48% до 34%. Однако, клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Взаимодействие со ставудином

Зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудиина при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется сопутствующее применение комбинации ставудина и препарата Вирокомб.

Аиетилсалииловоя кислота, кодеин, морфин, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон, инозин пранобекс и некоторые другие лекарственные препараты могут изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного угнетения синтеза его метаболита (глюкуронида) или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с Вирокомбом, особенно при планировании длительного лечения, необходимо оцепить возможные лекарственные взаимодействия.

При одновременном применении, особенно для острой терапии, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение *пентамидина, дапсона, пириметамина, ко-тримоксазола, амфотерицина В, флуцитозина, ганцикловира, интерферона альфа, винкристина, винбластина и доксорубицина*) вероятность появления побочных эффектов возрастает, поэтому следует тщательно контролировать функцию почек и показатели крови и при необходимости снижать дозу препаратов.

При приеме Вирокомба у некоторых пациентов могут развиваться инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами. Для профилактики этих инфекций применяют ко-тримоксазол, пентамидин в форме аэрозоля, пириметамин и ацикловир. Немногочисленные 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 препараты ламивудина и зидовудина раздельно. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Ламивудин в комбинации с зидовудином снижает вирусную нагрузку и увеличивает число $CD4^+$-клеток. Ламивудин в комбинации с зидовудином значительно снижает риск прогрессирования заболевания и летального исхода.

Несмотря на прием Вирокомба 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 Вирокомб, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или при переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

У пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, получающих зидовудин, высока вероятность развития анемии, нейтропении и лейкопении (последняя обычно является вторичной по отношению к нейтропении). Поэтому во время терапии Вирокомбом необходимо проводить тщательный контроль показателей крови. Изменения показателей крови обычно появляются не раньше, чем через 4-6 недель от начала терапии. У пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции анализы 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 с ранней стадией ВИЧ-инфекции гематологические побочные эффекты отмечаются редко, поэтому анализы крови можно назначать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например, один раз в 1-3 месяца. При снижении гемоглобина более чем на 25% или уменьшении числа нейтрофилов более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем, анализы крови следует проводить чаще.

Может потребоваться специальный подбор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии во время лечения Вирокомбом, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например, при содержании гемоглобина менее 9 г/дл (5.59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее 1×10^{9}. Поскольку индивидуально подобрать дозу Вирокомба невозможно, рекомендуется применять препараты ламивудина и зидовудина раздельно.

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 Вирокомбом необходимо немедленно прекратить при появлении клинических или лабораторных признаков панкреатита.

Молочнокислый ацидоз

У пациентов, принимавших зидовудин, описаны редкие, но тяжелые случаи молочнокислого ацидоза без гипоксии с возможным летальным исходом и выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени. Неизвестно, связаны ли эти осложнения с лечением зидовудином, поскольку они наблюдались у ВИЧ-инфицированных пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции. При быстром нарастании активности аминотрансфераз, прогрессировании гепатомегалии или метаболическом/молочнокислом ацидозе неизвестной этиологии лечение Вирокомбом следует отменить.

Необходимо соблюдать осторожность при лечении Вирокомбом пациентов с гепатомегалией, гепатитом или с факторами риска, предрасполагающими к поражению печени, особенно при назначении препарата женщинам с ожирением. Следует
внимательно контролировать состояние этих пациентов во время лечения Вирокомбом.

Перераспределение/накопление жировой ткани

У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение/накопление жировой ткани с отложением жира в области остистых отростков 6-7 шейных позвонков, похуданием конечностей и лица, увеличением молочных желез, повышением концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Все препараты, относящиеся к ингибиторам протеазы ВИЧ и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, могут вызывать перечисленные выше симптомы липодистрофии.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию. Стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную роль в его развитии, возможно, как синергисты. Отдаленные последствия липодистрофии неизвестны. При клиническом обследовании пациентов необходимо обращать внимание на наличие симптомов перераспределения жировой ткани. Следует измерять концентрации сывороточных линидов и глюкозы крови.

Сопутствующий гепатит В

Препарат Вирокомб следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, обусловленным сопутствующим 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 гепатит С

Исследования in vitro показали, что рибавирин может снижать фосфорилирование аналогов пиримидиновых нуклеозидов ламивудина и зидовудина. Хотя, данные по фармакокинетическому и фармакодинамическому взаимодействию рибавирина с ламивудином и зидовудином отсутствуют, были отмечены случаи печеночной декомпенсации (иногда с летальным исходом) у пациентов, инфицированных ВИЧ-I с сопутствующим гепатитом С, получающих антиретровирусную терапию для лечения ВИЧ-1 и интерферон альфа с рибавирином или без рибавирина. Пациенты, получающие Вирокомб, интерферон альфа с рибавирином или без рибавирина, должны тщательно контролироваться на предмет токсичности лекарственного взаимодействия, особенно печеночной декомпенсации, нейтропении и анемии. Если клинические проявления токсичности, особенно печеночной декомпенсации, усугубляются, следует снизить дозы или отменить интерферон альфа, рибавирин или оба препарата.

Синдром восстановления иммунитета

В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом могут развиваться воспалительные реакции, а также резидуальные оппортунистические инфекции, что иногда приводит к серьезным клиническим последствиям или усилению симптоматики.

Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не изучено.

При нарушениях функции почек

Применение при **почечной недостаточности**: у пациентов с почечной недостаточностью концентрации ламивудина и зидовудина в крови повышены, вследствие замедления их элиминации. **Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)** в ряде случаев необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, поэтому им рекомендуется назначать ламивудин и зидовудин раздельно.

При нарушениях функции печени

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 нарушения функции печени** рекомендуется применять ламивудин и зидовудин раздельно, чтобы иметь возможность индивидуально подбирать дозу зидовудина.

Применение в пожилом возрасте

Применение у **пациентов пожилого возраста**: специфических данных по применению Вирокомба у лиц пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, изменения показателей крови и нарушение функции почек.

Применение в детском возрасте

Применение у **детей**: Вирокомб не показан детям до 12 лет с массой тела менее 30 кг. Врачам следует руководствоваться информацией по применению ламивудина и зидовудина.

Условия хранения:

В сухом месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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