

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «_____» _____ 202_ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Комбивир

Международное непатентованное название

Не применимо

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации. Зидовудин и ламивудин.

Код АТХ J05AR01

Показания к применению

Препарат Комбивир показан в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ
 - пациентам с аномально низким числом нейтрофилов ($<0,75 \times 10^9/\text{л}$) или аномально низким уровнем гемоглобина ($<7,5 \text{ г/дл}$ или $4,65 \text{ ммоль/л}$).
- Таким образом, Комбивир противопоказан этим пациентам.

Необходимые меры предосторожности при применении

Хотя доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать и остаточный риск. Меры предосторожности для предотвращения передачи инфекции должны приниматься в соответствии с национальным руководством.

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

Дополнительные меры предосторожности и предупреждения, относящиеся к комбинации Комбивир, отсутствуют.

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 одновременного применения ставудина и зидовудина.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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.

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Ламивудин выводится почками. Активная почечная секреция ламивудина в моче опосредуется через белки-транспортёры органических катионов; совместное применение ламивудина с ингибиторами белка-транспортёра органических катионов 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 препараты областям применения	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%) (Возможный механизм)	Рекомендации по совместному применению
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Диданозин / Ламивудин	Взаимодействие исследовано. не	Нет необходимости в регулировании дозировки.
Диданозин / Зидовудин	Взаимодействие исследовано. не	
Ставудин / Ламивудин	Взаимодействие исследовано. не	Комбинирование не рекомендуется.
Ставудин / Зидовудин	In vitro антагонизм активности против ВИЧ между ставудином и зидовудином может привести к пониженному действию обоих препаратов.	

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ			
Атоваквон/Ламивудин	Взаимодействие исследовано.	не	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/Ламиву дин	Взаимодействие исследовано.	не	Прием Комбивира и кларитромицина по отдельности, по крайней мере, через 2 часа
Кларитромицин/Зидову дин (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-

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Триметоприм/ сульфаметоксазол (Ко- тримоксазол) / зидовудин	Взаимодействие не исследовано.	не тримоксазолом пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Высокие дозы триметоприма / сульфаметоксазола для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> (ПЦП), и токсоплазмоза не были изучены, и их следует избегать.
ФУНГИЦИДЫ		
Флуконазол / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Ввиду ограниченности данных
Флуконазол / Зидовудин (400 мг один раз в день/ 200 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↑74% (ингибирование UDP- глюкуронилтрансферазы)	клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина.
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин / ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Рифампицин / зидовудин (600 мг один раз в день/ 200 мг три раза в день)	AUC Зидовудина ↓48% (воздействие UGP-глюкуронилтрансферазы)	рекомендации регулирования дозы.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал / Ламивудин	Взаимодействие не исследовано.	Недостаточно данных для
Фенобарбитал / Зидовудин	Взаимодействие не исследовано. Возможно небольшое понижение концентраций зидовудина в плазме из-за воздействия UGP-глюкуронилтрансферазы.	рекомендации регулирования дозы.
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)		

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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.	
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

<p>Метадон / зидовудин (от 30 до 90 мг один раз в день / 200 мг каждые 4 часа)</p>	<p>AUC Зидовудина ↑43% AUC Метадона ↔</p>	<p>данных клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина. Необходимость регулировки дозы метадона маловероятна для большинства пациентов; иногда может потребоваться обратное титрование метадона.</p>
<p>СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВЫВЕДЕНИЮ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ</p>		
<p>Пробенецид / ламивудин</p>	<p>Взаимодействие не исследовано.</p>	<p>Ввиду ограниченности данных</p>
<p>Пробенецид / зидовудин (500 мг четыре раза в день / 2 мг/кг три раза в день)</p>	<p>AUC Зидовудина ↑106% (ингибирование UDP-глюкуронилтрансферазы)</p>	<p>клиническое значение неизвестно. Наблюдение за симптомами токсичности зидовудина.</p>

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ		
-----------------------------	--	--

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

<p>Раствор сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)/ламивудин</p> <p>Решение: N077316 Дата решения: 23.07.2024 Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.</p>	<p>Одноразовая доза - раствор ламивудина для приема внутрь, 300 мг Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.</p>	<p>Во всех возможных случаях следует избегать длительного сочетанного приема лекарственного препарата Комбивир с лекарственными препаратами, в состав которых входит сорбитол или другие полиспирты или моносахаридные спирты, оказывающие осмотическое действие (например, ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). В случаях, когда сочетанное назначение является необходимым, следует рассмотреть необходимость в более частом мониторинге вирусной нагрузки ВИЧ-1.</p>
--	--	--

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Специальные предупреждения

Панкреатит: У пациентов, проходящих лечение ламивудином и зидовудином, случаи панкреатита развивались редко. Тем не менее, остается неясным, были ли такие случаи связаны с проведением антиретровирусного лечения или с первопричинным ВИЧ-ассоциированным заболеванием. В случае развития клинических признаков, симптомов или отклонений лабораторных показателей от нормы, указывающих на развитие панкреатита, лечение лекарственным препаратом Комбивир следует немедленно прекратить.

Лактоацидоз: При проведении лечения зидовудином сообщалось о развитии лактатацидоза, как правило ассоциированного с гепатомегалией и стеатозом печени. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают доброкачественные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боли в животе), не характерное чувство общего недомогания, потерю аппетита, потерю в весе, симптомы со стороны дыхательной системы (учащенное и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (в том числе моторная слабость).

Лактатацидоз характеризуется высокой смертностью и может возникать на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности.

Как правило, лактоацидоз развивается через несколько или много месяцев лечения.

В случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактатацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или бытро повышающихся уровней содержания аминотрансферазы следует отменить лечение зидовудином.

Следует с осторожностью вводить зидовудин всем без исключения пациентам (в особенности женщинам, страдающим ожирением), страдающим гепатомегалией, гепатитами или проявляющим признаки факторов риска развития заболеваний печени и жировой дегенерации печени

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

(к числу таких факторов могут быть отнесены прием определенных медицинских препаратов и алкоголь). Пациенты с сочетанной инфекцией гепатита С, получающие лечение альфа-интерфероном и рибавирином, могут быть отнесены к группе особого риска. Пациенты, отнесенные к группе высокого риска, должны находиться под тщательным наблюдением.

Заболевание печени: Если ламивудин назначают одновременно для лечения ВИЧ и вируса гепатита В, следует изучить дополнительную информацию о применении ламивудина в лечении ВГВ-инфекции, представленную в краткой характеристике лекарственного препарата Зеффикс.

Безопасность и эффективность зидовудина не изучена у пациентов с серьезными первопричинными нарушениями печени.

Пациенты, страдающие хроническим гепатитом В или гепатитом С, проходящие лечение при помощи комбинированной антиретровирусной терапии, относятся к группе повышенного риска развития серьезных и потенциально фатальных нежелательных явлений со стороны печени. В случае конкомитантного антивирусного лечения гепатита В или гепатита С, просьба также ознакомиться с соответствующей информацией о данных медицинских препаратах.

В случае отмены лекарственного препарата Комбивир у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В, рекомендуется проводить периодический мониторинг показателей функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В в течение 4 месяцев, так как отмена ламивудина может привести к острому рецидиву гепатита.

У пациентов с предшествующим нарушением функции печени, в том числе хроническим активным гепатитом, чаще наблюдают нарушение показателей функции печени в процессе проведения комбинированной антиретровирусной терапии и такие пациенты подлежат наблюдению в соответствии со стандартной практикой. В случае обнаружения признаков прогрессирующего заболевания печени у таких пациентов, следует рассмотреть возможность прекращения или отмены лечения.

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Пациенты, сочетанно инфицированные вирусом гепатита С: Одновременное применение рибавирина с зидовудином не рекомендуется из-за повышенного риска развития анемии.

Остеонекроз: Несмотря на то, что этиология считается многофакторной (включая прием кортикостероидов, потребление алкоголя, сильная иммуносупрессия, повышенный индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось и у пациентов с прогрессирующим ВИЧ-ассоциированным заболеванием и/или проходящих длительную комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости обращения к врачу в случае появления боли в суставах, скованности суставов или затрудненном движении.

Лекарственный препарат Комбивир не следует принимать с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.

Комбинация ламивудина и кладрибина не рекомендуется.

Беременность

Как правило, в процессе принятия решения о применении антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, следовательно, для снижения риска вертикального заражения ВИЧ новорожденных младенцев, следует учитывать данные, полученные при проведении исследований на животных, а также клинический опыт, полученный в процессе наблюдения и лечения беременных женщин. В рассматриваемом случае наблюдалось, что применение зидовудина беременными женщинами и последующее лечение новорожденных младенцев снижало коэффициент передачи ВИЧ от матери к ребенку. Большое количество данных, полученных у беременных женщин, принимающих ламивудин или зидовудин, указывают на отсутствие мальформационной токсичности (более 3000 результатов приема каждого лекарственного вещества в течение первого триместра беременности, в 2000 случаев пациенты принимали как ламивудин, так и зидовудин). На основании выше представленных данных можно сделать заключение о том, что у людей риск недоразвитости плода является маловероятным.

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Действующие вещества, входящие в состав лекарственного препарата Комбивир, могут оказывать ингибирующее действие на репликацию ДНК клеток. При проведении одного исследования на животных наблюдалось внутриутробное канцерогенное действие зидовудина. Клиническая значимость таких показателей является не установленной.

В случае с пациентами, одновременно инфицированными гепатитом, которые проходят лечение лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, например лекарственным препаратом Комбивир, а затем беременеют, следует учитывать возможность рецидива гепатита после отмены ламивудина.

Митохондриальная дисфункция: при проведении исследований *in vitro* и *in vivo* было доказано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов могут вызывать разную степень повреждения митохондрий. Сообщалось о митохондриальной дисфункции ВИЧ-негативных младенцев, которые подвергались внутриутробному и перинатальному воздействию аналогами нуклеозидов.

Период лактации

Как ламивудин, так и зидовудин выделяются в грудное молоко в концентрациях, сопоставимых с сывороточной концентрацией.

Данные, полученные у более чем 200 пар «мать/ребенок», которые проходили лечение ВИЧ, указывают на то, что уровни сывороточной концентрации ламивудина у естественно вскармливаемых детей, рожденных от матерей, проходящих лечение ВИЧ, являются очень низкими (< 4% от уровней сывороточной концентрации в материнском организме) и поступательно понижаются до неопределимых уровней по достижении естественно вскармливаемым ребенком возраста 24 недель. Данные о безопасности ламивудина у младенцев в возрасте до 3 месяцев отсутствуют.

После введения однократной дозы зидовудина на уровне 200 мг ВИЧ-инфицированным женщинам, средняя концентрация зидовудина в грудном молоке и сыворотке была аналогичной.

ВИЧ-инфицированным женщинам настоятельно рекомендуют не вскармливать грудью детей ни при каких обстоятельствах с целью предотвращения заражения ВИЧ.

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Фертильность

При проведении исследований на самцах и самках крыс, ни зидовудин, ни ламивудин не оказывали негативного влияния на репродуктивную функцию. Нет никаких данных о влиянии как зидовудина, так и ламивудина на женскую репродуктивную функцию у человека.

При введении зидовудина не наблюдалось изменение количества, строения или подвижности сперматозоидов.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по влиянию на способность управлять автомобилем и использовать оборудование не проводились. Следует соблюдать общепринятые меры предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Терапия должна быть начата врачом, имеющим опыт ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Взрослые и дети 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. Необходим тщательный мониторинг таких больных, ввиду возможного повышения экспозиции зидовудина. При возникновении нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта 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).

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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.

В случае, если необходимо прекращение терапии одним из активных веществ препарата Комбивир или снижение дозы, доступны отдельные препараты ламивудина и зидовудина в таблетках, а так же раствор для перорального применения.

Пожилые пациенты

Специальных исследований не проводилось, но в данной возрастной группе 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 30 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. Данные, полученные у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью, показывают, что фармакокинетика ламивудина не подвергается значительному влиянию печеночной дисфункции. 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

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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.

Метод и путь введения

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.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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.

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае, если необходимо прекращение терапии одним из активных веществ препарата Комбивир или снижение дозы, доступны отдельные препараты ламивудина и зидовудина в таблетках, а так же раствор для перорального применения.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае.

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 или зидовудину, или же являются результатом применения широкого спектра препаратов, используемых для лечения ВИЧ, либо последствиями самого заболевания. Поскольку Комбивир содержит ламивудин и зидовудин, можно ожидать тип и тяжесть побочных реакций, связанных с каждым из соединений. Нет данных о дополнительной токсичности после одновременного применения двух соединений.

Случаи лактоацидоза, иногда со смертельным исходом, как правило, связанные с тяжелой гепатомегалией и жировой дистрофией печени, были зарегистрированы при использовании зидовудина (см. раздел «Особые указания»).

Лечение зидовудином связывают с потерей подкожного жира, которая

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

является наиболее заметной на лице, конечностях и ягодицах. Пациентов, принимающих комбивир, необходимо регулярно осматривать и опрашивать по поводу признаков липоатрофии. В случае если есть подозрение на развитие липоатрофии, необходимо прекратить лечение.

Во время антиретровирусной терапии могут снижаться вес и уровни липидов крови, а также глюкоза. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также было зарегистрировано, что в условиях иммунной реактивации возникают аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса); однако, зарегистрированное время начала действия является более переменным и эти явления могут возникнуть через много месяцев после начала лечения.

Случаи остеонекроза были зарегистрированы в частности у пациентов с общепризнанными факторами риска, имеющих поздние стадии ВИЧ-заболевания и/или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения неизвестна.

Реакции на ламивудин

Часто

- головная боль, бессонница
- кашель, заложенность носа
- 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 при отсутствии гипоксемии, анорексии

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- повышение активности сывороточной амилазы, панкреатит (связь с приемом препарата не установлена)

- рабдомиолиз

- ангиодистрофия

- гепатит

Очень редко

- эритроцитарная аплазия

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

- молочнокислый ацидоз

Реакции на зидовудин

Профиль побочных реакций у взрослых и подростков одинаков. Наиболее серьезные побочные реакции включают анемию (которая может потребовать переливания крови), нейтропению и лейкопению. Они возникали чаще при более высоких дозах (1200-1500 мг/день) и у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно при плохом костномозговом резерве до лечения), особенно у пациентов с числом клеток CD4 менее 100/мм³. см. раздел 4.4).

Очень часто

- тошнота

- головная боль

Часто

- анемия, нейтропения и лейкопения;

- гиперлактатемия

- головокружение

- рвота, боли в области живота, диарея

- повышение активности печеночных ферментов и билирубина

- миалгия

- недомогание

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Нечасто

- тромбоцитопения, панцитопения (с гипоплазией костного мозга)
- диспноэ
- метеоризм
- сыпь, зуд
- миопатия
- лихорадка, генерализованные боли, астения

Редко

- эритроцитарная аплазия
- лактацидоз при отсутствии гипоксемии, анорексии
- беспокойство, депрессия
- бессонница, парестезии, сонливость, снижение быстроты 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

Имеющиеся данные как плацебоконтролируемых исследований, так и открытых исследований, указывающие на то, что частота возникновения

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

тошноты и других часто зарегистрированных клинических побочных эффектов, постоянно снижается в течение первых нескольких недель терапии зидовудином.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с лечащим врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности ЛП.

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество: 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 внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, от белого до практически белого цвета с выгравированной надписью «GXFC3» на одной стороне *или*

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, с риской, от белого до практически белого цвета с надписью «GX FC3» на обеих сторонах таблетки

Форма выпуска и упаковка

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

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Delpharm Poznan Spolka Akcyjna

ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Польша

Тел.: +48 61 860 12 00

e-mail: www.gsk.com

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited,

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Великобритания.

Номер телефона: +44 (0) 20 8380 6200

Адрес электронной почты: www.viivhealthcare.com

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N077316

Дата решения: 23.07.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе