

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІВІР™
(COMBIVIR™)

Склад:

діючі речовини: ламівудин, зидовудин;

1 таблетка містить 150 мг ламівудину та 300 мг зидовудину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки – Opadry White YS-1-7706-G, (гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, полісорбат 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або з відтінком таблетки у формі капсули з розподільчою рискою та гравіюванням «GX FC3» з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби системної дії. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації. Зидовудин і ламівудин. Код АТХ J05A R01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламівудин та зидовудин – сильні селективні інгібітори ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

Ламівудин є високосинергічним відносно зидовудину в гальмуванні реплікації ВІЛ у культурі клітин. Обидва препарати послідовно метаболізуються внутрішньоклітинними кіназами до 5-трифосфатів (ТФ). Ламівудин-ТФ і зидовудин-ТФ – конкурентні інгібітори зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини. Але головним механізмом антивірусної активності є включення у вигляді монофосфату до ланцюга вірусної ДНК, результатом чого буде припинення її реплікації. Трифосфати ламівудину та зидовудину проявляють значно меншу спорідненість із ДНК-полімеразою клітини-хазяїна.

In vitro ламівудин демонструє низьку цитотоксичність до периферичних лімфоцитів, до лімфоцитарних та моноцитарно-макрофагальних ліній клітин та до ряду інших клітин-попередників кісткового мозку. Ламівудин, таким чином, має *in vitro* високий терапевтичний індекс.

Зидовудин та ставудин зберігають свою антиретровірусну активність щодо ламівудиностійких ВІЛ-1.

Доведено, що комбінація ламівудину та зидовудину знижує кількість ВІЛ і збільшує кількість CD-4 клітин. Останні клінічні дані свідчать, що ламівудин у комбінації з зидовудином або в комбінації з іншими режимами лікування, що містять зидовудин, значно знижує ризик прогресування хвороби та смертність від неї.

У деяких індивідуумів терапія ламівудином та зидовудином може призводити до виникнення ВІЛ-ізолятів зі зниженою чутливістю *in vitro* до аналогів нуклеозидів, дії яких вони були піддані. Існують клінічні дані, що ламівудин у комбінації з зидовудином гальмує розвиток стійкості до зидовудину в індивідуумів, які не лікувались раніше антиретровірусними препаратами.

Ламівудин та зидовудин широко застосовують як компоненти антиретровірусної терапії разом з іншими антиретровірусними препаратами цього класу (інгібіторами зворотної транскриптази нуклеозидів) або інших класів (інгібітори протеаз, інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів).

Полімедикаментозна антиретровірусна терапія, що містить ламівудин, є ефективною як для пацієнтів, які раніше не лікувались антиретровірусними препаратами, так і для пацієнтів з M184V мутацією вірусу.

Профілактика можливого ураження

Міжнародні директиви (Центр контролю та попередження захворюваності, червень 1998 р.) рекомендують у разі випадкового контакту з ВІЛ-інфікованою кров'ю, наприклад, при пораненні голкою, негайно (протягом 1–2 годин) призначити комбінацію зидовудину та ламівудину. У разі підвищеного ризику інфікування в схему необхідно включити інгібітор протеаз. Рекомендується продовжувати антиретровірусну профілактику протягом чотирьох тижнів. Незважаючи на швидке призначення антиретровірусних препаратів, сероконверсія все ж можлива.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Ламівудин та зидовудин добре абсорбуються зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність ламівудину у дорослих при застосуванні внутрішньо становить 80–85 %, зидовудину – 60–70 %.

Вивчалась біоеквівалентність КомбівіруTM відносно комбінації ламівудину 150 мг та зидовудину 300 мг; крім того, вивчався вплив їжі на ступінь і швидкість абсорбції. Була показана біоеквівалентність КомбівіруTM та комбінації ламівудину 150 мг та зидовудину 300 мг, які застосовують в окремих таблетках натще. Після прийому КомбівіруTM максимальні концентрації ламівудину та зидовудину становлять 1,5 (1,3–1,8) мг/мл і 1,8 (1,5–2,2) мг/мл відповідно. Середній час появи піку концентрації ламівудину та зидовудину становить 0,75 (0,50–2,00) години і 0,50 (0,25–2,00) години відповідно. Ступінь абсорбції ламівудину та зидовудину та період напіввиведення при прийомі КомбівіруTM під час їди аналогічні цим показникам при прийомі КомбівіруTM натще, хоча швидкість абсорбції (C_{max} , t_{max}) знижується. З огляду на ці дані КомбівірTM можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Застосування таблеток у подрібненому вигляді з невеликою кількістю їжі або рідини не буде мати впливу на фармацевтичну якість препарату і тому не буде мати впливу на клінічний ефект від його застосування. Такий висновок базується на фізико-хімічних та фармакокінетичних властивостях активного інгредієнта і даних профілю розчинення таблеток, що містять ламівудин і зидовудин, у воді, за умови, що пацієнт прийме 100 % подрібненої таблетки одразу після подрібнення.

Розподіл

У досліджах щодо внутрішньовенного введення ламівудину та зидовудину було показано, що середній об'єм розподілу становить 1,3 і 1,6 л/кг відповідно. У терапевтичних дозах ламівудин дає лінійну фармакокінетичну криву та в невеликій кількості зв'язується з головними білками плазми (менше 36 % сироваткового альбуміну *in vitro*).

Зв'язування зидовудину з білками плазми становить від 34 % до 38 %. У лікарську взаємодію, де є механізм заміни місць зв'язування з білками, КомбівірTM не вступає.

Ламівудин та зидовудин проникають до центральної нервової системи (ЦНС) і досягають цереброспінальної рідини (ЦСР). Середнє співвідношення кількості ЦСР/сироватки для ламівудину та зидовудину через 2–4 години після перорального прийому становить приблизно 0,12 і 0,5 відповідно. Дійсний ступінь проникнення ламівудину та зидовудину до ЦНС та його зв'язок із клінічною ефективністю залишаються невідомими.

Метаболізм

Ламівудин виводиться головним чином шляхом ниркової екскреції у незмінену стані. Імовірність метаболічної взаємодії з іншими препаратами низька з огляду на невисокий ступінь метаболізму в печінці (5–10 %) і низькій рівень зв'язування з білками у плазмі.

50–80 % зидовудину виводиться шляхом ниркової екскреції у вигляді головного метаболіту 5-глюкуронідзидовудину, який є як у сечі, так і в плазмі. Після внутрішньовенного введення визначається 3'-аміно-3'-деокситимідин як метаболіт зидовудину.

Виведення

Період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин. Середній системний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг, виводиться ламівудин головним чином нирками (понад 70 %) за допомогою системи транспорту органічних катіонів. Вивчення показало, що при нирковій недостатності виведення ламівудину гальмується, тому при кліренсі креатиніну, що дорівнює або менше 50 мл/хв, потрібно знизити дози ламівудину (див. «Спосіб застосування та дози»).

За обмеженими даними, у хворих на печінкову недостатність існує ймовірність кумуляції зидовудину у зв'язку зі зменшенням глюкуронізації. Для хворих на тяжку печінкову недостатність, можливо, буде необхідно зменшити дозу зидовудину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ВІЛ-інфекції.

Протипоказання.

Застосування Комбівіру™ протипоказане пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламівудину, зидовудину або до будь-якого іншого складника препарату.

Зидовудин протипоказаний пацієнтам рівнем нейтрофілів нижче $0,75 \times 10^9/\text{л}$ або рівнем гемоглобіну нижче 7,5 г/дл, чи 4,65 ммоль/л, тому Комбівіру™ протипоказаний для цієї групи пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

До складу лікарського засобу Комбівіру™ входять ламівудин та зидовудин, тому будь-які форми взаємодії, характерні для кожного з цих препаратів, будуть також характерні для Комбівіру™. Клінічні дослідження показали, що клінічно значущі взаємодії між ламівудином та зидовудином відсутні.

Зидовудин метаболізується переважно ферментами УДФ-ГТ; одночасне застосування індукторів або інгібіторів ферментів УДФ-ГТ може змінити експозицію зидовудину. Ламівудин виводиться нирками. Активна ниркова секреція ламівудину у сечу відбувається за допомогою органічних транспортних катіонів (ОТК); застосування ламівудину разом з інгібіторами ОТК або нефротоксичними препаратами може збільшити експозицію ламівудину.

Ламівудин і зидовудин суттєво не метаболізуються за допомогою ферментів цитохрому Р450 (таких як СYP 3A4, СYP 2C9 або СYP 2D6), вони не пригнічують та не індують цю систему ферментів. Таким чином, взаємодія з антиретровірусними інгібіторами протеази, нуклеозидами та іншими лікарськими засобами, які метаболізуються в основному ферментами Р450, є малоімовірною.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих. Взаємодії, що описані нижче, не є вичерпними, але включають в себе досліджувані класи препаратів.

Лікарські засоби за терапевтичними групами	Взаємодія Середня геометрична зміна (%) (можливий механізм)	Рекомендація, щодо одночасного застосування
АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Диданозин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Корекція дози не потрібна.
Диданозин/зидовудин	Взаємодія не вивчена.	
Ставудин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Одночасне застосування не рекомендоване.
Ставудин/зидовудин	<i>In vitro</i> антагонізм анти-ВІЛ активності між ставудином і зидовудином може призвести до зниження ефективності обох препаратів.	
АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Атоваквон/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки доступні лише обмежені дані, клінічне значення невідоме.
Атоваквон/зидовудин (750 мг двічі на день з їжею/200 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↑33% AUC атоваквону ↔	
Кларитроміцин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Необхідно розділяти в часі застосування Комбівіру™ та кларитроміцину як мінімум на 2 години
Кларитроміцин/зидовудин (500 мг двічі на добу/100 мг кожні 4 години)	AUC зидовудину ↓12%	
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/ламівудин (160 мг/800 мг 1 раз на добу протягом 5 днів/300 мг разова доза)	Ламівудин: AUC ↑40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (інгібування органічних транспортних катіонів)	Якщо у пацієнта немає ниркової недостатності, корекція дози Комбівіру™ не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При одночасному застосуванні з ко-тримоксазолом пацієнти повинні знаходитися під медичним наглядом. Застосування високих доз триметоприму/сульфаметоксазолу для лікування пневмонії, спричиненої <i>Pneumocystis jirovecii</i> (пневмоцистної пневмонії) і токсоплазмозу не вивчали і тому його слід уникати.
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/зидовудин	Взаємодія не вивчена.	
ПРОТИГРИБКОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Флуконазол/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість його невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Флуконазол/зидовудин (400 мг 1 раз на добу/200 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↑74% (інгібування УДФ-глюкуронілтрансферази)	
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Немає достатніх даних, щоб рекомендувати корекцію дози.
Рифампіцин/зидовудин (600 мг 1 раз на добу/200 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↓48% (індукція УДФ-глюкуронілтрансферази)	
ПРОТИСУДОМНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Фенобарбітал/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Немає достатніх даних, щоб

Фенобарбітал/зидовудин	Взаємодія не вивчена. Існує ймовірність незначного зменшення концентрації зидовудину в плазмі крові через індукцію УДФ-глюкуронілтрансферази.	рекомендувати корекцію дози.
Фенітоїн/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Необхідно здійснювати моніторинг рівня фенітоїну.
Фенітоїн/зидовудин	AUC фенітоїну↑↓	
Вальпроева кислота/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість його невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Вальпроева кислота/зидовудин (250 мг або 500 мг 3 рази на добу/100 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↑80% (Інгібування УДФ-глюкуронілтрансферази)	
АНТИГІСТАМІННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (АНТАГОНІСТИ H1-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ)		
Ранітидин/ламівудин	Взаємодія не вивчена. Клінічно значуща взаємодія мало ймовірна. Ранітидин тільки частково виділяється шляхом активної ниркової секреції з участю органічної катіонної транспортної системи.	Корекція дози не потрібна.
Ранітидин/зидовудин	Взаємодія не вивчена	
Циметидин/ламівудин	Взаємодія не вивчена. Клінічно значуща взаємодія мало ймовірна. Циметидин тільки частково виділяється шляхом активної ниркової секреції з участю органічної катіонної транспортної системи.	Корекція дози не потрібна.
Циметидин/зидовудин	Взаємодія не вивчена.	
ЦИТОТОКСИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Кладрибін/ламівудин	Взаємодія не вивчена. <i>In vitro</i> ламівудин пригнічує внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну, що може призвести до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну при одночасному застосуванні. Деякі клінічні спостереження підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном.	Одночасне застосування ламівудину та кладрибіну не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).
ОПОЇДИ		

Метадон/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Метадон/зидовудин 30–90 мг один раз на добу/200 мг кожні 4 години	AUC зидовудину ↑43% AUC метадону ↔	
Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти		
Пробенецид/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Пробенецид/зидовудин (500 мг 4 рази на добу / 2мг/кг маси тіла 3 рази на добу)	AUC зидовудину ↑106% (інгібування УДФ↓ - глюкуронілтрансферази)	
ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Розчин сорбіту (3,2 г; 10,2 г; 13,4 г)/ламівудин	Разова доза ламівудину у вигляді розчину для внутрішнього застосування становить 300 мг Ламівудин: AUC ↓14%; 32%; 36% C _{max} ↓28%; 52%, 55%.	По можливості уникайте довготривалого одночасного застосування препарату Комбівір™ з лікарськими засобами, що містять в своєму складі сорбіт або інші поліспирти осмотичної дії або моносахаридні спирти (наприклад, ксиліт, маніт, лактит, мальтит). Розгляньте можливість більш частого контролю ВІЛ-1 вірусного навантаження, якщо не можливо уникнути довготривалого одночасного застосування.

Скорочення: ↑ – підвищення; ↓ – зменшення; ↔ – без значних змін; AUC – площа під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність «концентрація/час»; C_{max} – максимальна спостережувана концентрація; CL/F – видимий кліренс при пероральному прийомі

Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавіріну, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного режиму лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього залишається нез'ясованим. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується через підвищений ризик виникнення анемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід розглянути питання про заміну зидовудину у складі такої комбінованої антиретровірусної терапії. Це особливо важливо для пацієнтів з відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.

Одночасне застосування, переважно в гострих випадках, з препаратами, які є потенційно нефротоксичними або мають мієлосупресивні властивості (наприклад із системним пентамідином, дапсоном, піриметаміном, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флюцитозином, ганцикловіром, інтерфероном, вінкристином, вінбластином і доксорубіцином), також може збільшити ризик побічних ефектів зидовудину. При необхідності одночасного застосування Комбівіру™ та будь-якого з цих препаратів слід контролювати функцію нирок і показники крові та у разі необхідності зменшувати дозу одного або кількох складників терапії.

Обмежені дані клінічних досліджень свідчать про відсутність істотного збільшення ризику взаємодії зидовудину з ко-тримоксазолом (див. вищевказану інформацію про взаємодію, яка стосується ламівудину та ко-тримоксазолу), аерозольною формою пентамідину, піриметаміну та ацикловіру при застосуванні у профілактичних дозах.

Особливості застосування.

Хоча було доведено, що ефективне пригнічення вірусу антиретровірусною терапією істотно знижує ризик його передачі статевим шляхом, не можна виключити залишковий ризик. Запобіжних заходів для запобігання передачі потрібно вжити відповідно до національних настанов.

У цей розділ включено особливі попередження та запобіжні заходи, які стосуються і ламівудину, і зидовудину. Додаткові запобіжні заходи та попередження, які стосуються комбінованого препарату Комбівір™, відсутні.

У тих випадках, коли необхідна корекція доз діючих речовин, рекомендується застосовувати окремі форми лікарських засобів ламівудину та зидовудину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У цих випадках лікарю варто звернутися до інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

Слід уникати одночасного застосування ставудину із зидовудином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Опортуністичні інфекції. У пацієнтів, які отримують Комбівір™ або будь-яку іншу антиретровірусну терапію, можуть продовжувати розвиватися опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому ці пацієнти повинні постійно перебувати під клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Гематологічні побічні реакції. Анемія, нейтропенія, лейкопенія (зазвичай вторинна у результаті нейтропенії) можуть виникнути у хворих, які лікуються зидовудином. Найчастіше вони виникають при застосуванні високих доз зидовудину (1200–1500 мг на добу) у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції та в осіб, у яких до лікування був знижений резерв кісткового мозку. Тому у пацієнтів, які застосовують препарат, необхідно ретельно контролювати гематологічні параметри (див. розділ «Протипоказання»). Ці гематологічні зміни зазвичай не спостерігаються протягом перших чотирьох-шести тижнів терапії. Пацієнтам з пізніми стадіями ВІЛ рекомендується здавати аналіз крові не рідше одного разу на 2 тижні протягом перших трьох місяців лікування та не рідше одного разу на місяць у подальшому.

У пацієнтів з ранніми стадіями ВІЛ-інфекції гематологічні побічні реакції виникають рідко. Залежно від загального стану пацієнта аналізи крові можна робити рідше, наприклад 1 раз на один-три місяці. У випадку тяжкої анемії або мієлосупресії під час лікування лікарським засобом Комбівір™ або для пацієнтів з уже скомпрометованим кістковим мозком (тобто гемоглобін менше 9 г/дл (5,9 ммоль/л) або кількість нейтрофілів менше $1,0 \times 10^9$ /л) може бути потрібне коригування дози зидовудину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У зв'язку з неможливістю зниження дози препарату потрібно призначити окремі лікарські форми зидовудину та ламівудину. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Панкреатит. У пацієнтів, які лікувалися ламівудином та зидовудином, описано поодинокі випадки панкреатиту. Однак залишається нез'ясованим, чи пов'язані ці випадки з лікуванням медичними препаратами, чи вони є наслідком власне хвороби. За наявності у пацієнта клінічних ознак, симптомів, характерних для панкреатиту, або при підвищенні рівня біохімічних показників потрібно припустити наявність панкреатиту і відмінити препарат до виключення діагнозу панкреатит.

Лактоацидоз. При застосуванні зидовудину повідомлялося про випадки лактоацидозу, зазвичай асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз дає високу смертність та може асоціюватись з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає зазвичай після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування зидовудином слід припинити.

З обережністю слід призначати зидовудин для лікування пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та печінкового стеатозу (деякі медичні препарати та алкоголь тощо). Групу особливого ризику становлять пацієнти, коінфіковані гепатитом С та ті, хто лікується альфа-інтерфероном та рибавірином.

За пацієнтами з підвищеним ризиком необхідне подальше спостереження.

Порушення функцій мітохондрій. Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричинити порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при застосуванні ставудину, диданозину та зидовудину. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які піддалися впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період; головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які повідомлялося, – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Рідко повідомлялося про неврологічні порушення (гіпертонус, судоми, порушення поведінки), що виникали після застосування препарату відстрочено. Чи є такі неврологічні порушення транзиторними або постійними на сьогодні невідомо. Ці порушення мають бути враховані щодо кожної дитини, яка зазнала впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів у внутрішньоутробний період або яка має тяжкі клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні. Ці дані не впливають на сучасні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Ліпоатрофія

Лікування зидовудином асоціюється з втратою підшкірного жиру, що пов'язано з мітохондріальною токсичністю. Частота і тяжкість ліпоатрофії залежать від кумулятивного впливу. Така втрата жирових відкладень, яка найбільш яскраво виражена на обличчі, кінцівках і сідницях, може бути необоротною при переході на схему лікування без зидовудину. Пацієнтам слід регулярно оцінювати ознаки ліпоатрофії під час терапії зидовудином та зидовудинвмісними препаратами (Комбівір™ та Тризивір). При виникненні підозри на розвиток ліпоатрофії терапію потрібно змінити на альтернативну.

Маса тіла та параметри метаболізму

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії. Чинниками, що можуть впливати на вказані рівні, є також контроль хвороби та зміна стилю життя. Стосовно збільшення рівня ліпідів у деяких випадках є підтвердження щодо впливу лікування, в той час як збільшення маси тіла не має такого підтвердження. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Лікування при порушенні рівня ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Синдром імунного відновлення. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом під час проведення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, що може спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай, такі реакції виникають під час перших кількох тижнів або місяців КАРТ. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні мікобактеріальні інфекції або пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* (відома як пневмоцистна пневмонія). Будь-які запальні явища потрібно негайно дослідити та за необхідності розпочати їх лікування. Під час імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування.

Захворювання печінки. Якщо ламівудин застосовується одночасно для лікування ВІЛ-інфекції та вірусного гепатиту В, додаткова інформація щодо застосування ламівудину для лікування вірусного гепатиту В доступна в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Зеффікс.

Безпека та ефективність застосування зидовудину пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не встановлені.

При комбінованій антиретровірусній терапії хворих із хронічним гепатитом В або С існує підвищений ризик тяжких та потенційно летальних небажаних явищ з боку печінки. У разі супутнього застосування антивірусних препаратів для лікування гепатитів В або С слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Якщо лікування Комбівіром™ пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В, припиняється, слід періодично контролювати функціональні печінкові проби та маркери реплікації вірусу гепатиту В протягом 4 місяців, оскільки припинення застосування ламівудину може спричинити загострення гепатиту.

Хворі з уже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та повинні знаходитися під медичним наглядом відповідно до стандартної практики. У разі появи ознак погіршення хвороби печінки у таких пацієнтів слід зважити можливість перерви або припинення лікування.

Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту С. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується через підвищений ризик виникнення анемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Остеонекроз. Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною, про випадки остеонекрозу повідомлялося особливо у пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ-хвороби та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії.

Комбівір™ не слід призначати з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин, або з лікарськими засобами, що містять емтрицитабін.

Не рекомендується комбіноване застосування ламівудину та кладрибіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

За даними досліджень на щурах не було виявлено ознак впливу ні зидовудину, ні ламівудину на жіночу та чоловічу фертильність. Даних щодо впливу цих двох препаратів на фертильність людини немає. Встановлено, що зидовудин не впливає на кількість, морфологію та рухливість сперматозоїдів у чоловіків.

Вагітність

Як правило, при прийнятті рішення щодо застосування антиретровірусних лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і, отже, для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ-інфекції новонародженому слід враховувати дані щодо застосування тваринам, а також клінічну практику застосування вагітним жінкам. В даному випадку показано, що застосування зидовудину вагітним жінкам з подальшим лікуванням новонароджених знижує частоту передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини. Велика кількість даних про вагітних жінок, які приймали ламівудин або зидовудин, не вказують на мальформативну токсичність (більше 3000 випадків проходження курсу лікування в першому триместрі з яких понад 2000 випадків пов'язані із застосуванням як ламівудину, так і зидовудину). Ризик розвитку мальформацій є малоймовірним, що підтверджується зазначеним великим обсягом даних.

Діючі речовини лікарського засобу Комбівір™ можуть інгібувати реплікацію клітинної ДНК, і в одному дослідженні на тваринах було показано, що зидовудин є трансплацентарним канцерогеном. Клінічна значимість цих результатів невідома.

Для коінфікованих гепатитом пацієнток, які отримують лікування засобами, що містять у своєму складі ламівудин, наприклад Комбівір™, і згодом вагітніють, слід розглянути можливість рецидиву гепатиту при припиненні прийому ламівудину.

Мітохондріальна дисфункція. *In vitro* та *in vivo* застосування нуклеозидних і нуклеотидних аналогів продемонструвало, що вони викликають різний ступінь пошкодження мітохондрій. Існують повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів в утробі та/або в післяпологовий період (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю

І ламівудин, і зидовудин екскретуються в грудне молоко людини в концентраціях, подібних до тих, які виявляються в сироватці крові.

На основі даних, взятих у більш ніж 200 пар мати/дитина, які отримували лікування від ВІЛ, концентрація в сироватці крові ламівудину у немовлят на грудному вигодовуванні від матерів, які отримували лікування від ВІЛ, була дуже низькою (<4% від концентрації в сироватці крові матерів) і поступово знижувалася до невизначених рівнів, коли немовлята на грудному вигодовуванні досягали 24-тижневого віку. Відсутні дані щодо безпеки ламівудину при застосуванні дітям віком до трьох місяців.

Після прийому одноразової дози 200 мг зидовудину у ВІЛ-інфікованих жінок середня концентрація зидовудину була однаковою у грудному молоці та сироватці крові.

ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується по можливості не годувати груддю немовлят за будь-яких умов, щоб уникнути передачі ВІЛ-інфекції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальні дослідження з цього приводу не проводилися. З огляду на фармакологічні характеристики препарату, немає підстав припускати можливість будь-якого шкідливого впливу. Але для визначення здатності виконувати ці функції потрібно брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних ефектів ламівудину та зидовудину.

Спосіб застосування та дози.

Лікування призначає лікар, який має досвід лікування хворих на ВІЛ-інфекцію.

Комбівір™ можна застосовувати під час їди або натще.

З метою гарантування застосування повної дози препарату бажано таблетку проковтувати цілою, не подрібнюючи. Для лікування пацієнтів, які не можуть проковтнути цілу таблетку, її можна подрібнити та додати до невеликої кількості їжі або рідини та вжити одразу після подрібнення.

Дорослі та діти, маса тіла яких не менше 30 кг

Рекомендована доза Комбівіру™ – 1 таблетка 2 рази на день.

Діти з масою тіла від 21 до 30 кг

Рекомендована пероральна доза Комбівіру™ – половина таблетки вранці та 1 таблетка ввечері.

Діти з масою тіла від 14 до 21 кг

Рекомендована пероральна доза Комбівіру™ – половина таблетки 2 рази на день.

Режим дозування для дітей з масою тіла від 14 до 30 кг базується в першу чергу на моделюванні фармакокінетики та підтверджений даними клінічних досліджень із застосуванням ламівудину та зидовудину як окремих компонентів. Можливе фармакокінетичне передозування зидовудином, тому необхідно проводити ретельний моніторинг безпеки. Якщо у пацієнтів з масою тіла від 21 до 30 кг виникає шлунково-кишкова непереносимість, може бути застосований альтернативний режим дозування – половина таблетки 3 рази на добу.

Комбівір™ не слід застосовувати дітям з масою тіла менше 14 кг, оскільки дози діючих речовин не можуть бути відповідним чином скориговані з урахуванням маси тіла дитини. Цим пацієнтам слід застосовувати ламівудин та зидовудин у окремій формі лікарського засобу, згідно з приписаними рекомендаціями дозування цих препаратів. Для цих пацієнтів та для пацієнтів, які не можуть ковтати таблетки, ламівудин та зидовудин доступні у вигляді розчинів для внутрішнього застосування.

У ситуаціях, коли потрібно припинити лікування одним зі складників Комбівіру™ або зменшити його дозу, можна скористатись окремими формами ламівудину та зидовудину, які випускаються у вигляді таблеток/капсул або розчину для внутрішнього застосування.

Ниркова недостатність. Концентрація ламівудину та зидовудину у пацієнтів з порушенням функції нирок підвищується через зниження кліренсу. Тому пацієнтам зі зниженою функцією нирок (кліренс креатиніну становить ≤ 50 мл/хв) з метою корекції дозування діючих речовин препарату рекомендується призначати окремі форми ламівудину та зидовудину. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Печінкова недостатність. Обмежені дані щодо пацієнтів з цирозом печінки дають змогу припустити, що у пацієнтів із печінковою недостатністю через зниження глюкуронідації можливе накопичення зидовудину. Дані, отримані від пацієнтів з помірною та тяжкою формою печінкової недостатності, свідчать про те, що фармакокінетика ламівудину суттєво не впливає на печінкову дисфункцію. Однак для пацієнтів з тяжкою формою печінкової недостатності може виникнути необхідність у корекції дози зидовудину, тому цим хворим слід призначати окремі форми ламівудину та зидовудину. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Корекція дози для пацієнтів з гематологічними побічними реакціями

Корекція дози зидовудину може бути необхідною у разі зниження гемоглобіну до рівня менше 9 г/дл, чи 5,59 ммоль/л, або ж зниження кількості нейтрофілів до рівня менше $1,0 \times 10^9$ /л. Внаслідок того, що коригування дози Комбівіру™ неможливе, потрібно застосовувати ламівудин та зидовудин в ізольованих формах. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Дозування для хворих літнього віку

Спеціальних даних немає, але рекомендується звертати особливу увагу на цю групу хворих у зв'язку з можливістю вікового зниження ниркової функції або зміни гематологічних показників.

Діти.

Застосовується в педіатричній практиці (див. «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування Комбівіру™. Специфічних ознак гострого передозування зидовудину та ламівудину, крім тих, що описані в розділі «Побічні реакції», не виявлено. Летальних випадків не було, всі пацієнти одужали.

У разі передозування пацієнт повинен перебувати під наглядом з метою виявлення токсичності (див. розділ «Побічні реакції»), при необхідності проводять стандартну підтримуючу терапію. Ламівудин піддається діалізу, тому при передозуванні можна використати постійний гемодіаліз, хоча це не досліджувалось. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз мають обмежений вплив на виведення зидовудину, але прискорюють елімінацію метаболіту глюкуроніду. За докладнішою інформацією лікар може звернутись до інструкцій щодо застосування ламівудину та зидовудину.

Побічні реакції.

Були повідомлення про побічні реакції під час терапії ВІЛ-інфікованих як при застосуванні окремо ламівудину і зидовудину, так і їх комбінації. Для багатьох з цих реакцій залишається нез'ясованим, пов'язані вони із застосуванням ламівудину, зидовудину або широкого спектра інших ліків, які застосовуються при лікуванні ВІЛ-хвороб, чи є результатом самої хвороби. У зв'язку з тим, що Комбівіру™ містить

комбінацію ламівудину та зидовудину, можна очікувати, що тип та тяжкість побічних ефектів будуть пов'язані з цими двома складниками. Даних про збільшення токсичності внаслідок сумісного прийому цих двох складників виявлено не було.

При застосуванні зидовудину повідомлялося про випадки виникнення лактоацидозу, іноді летальні, що зазвичай пов'язано з тяжкою формою гепатомегалії та жировою дистрофією печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

При застосуванні зидовудину відмічалася втрата підшкірної жирової клітковини, яка найбільш помітна на обличчі, кінцівках та сідницях. Пацієнтів, які отримують лікування Комбівіром™, потрібно часто обстежувати на наявність ознак ліпоатрофії. Якщо такі прояви виявлено, застосування лікарського засобу Комбівір™ слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час проведення антиретровірусної терапії у пацієнтів може збільшуватися маса тіла та підвищуватися рівень ліпідів і глюкози в крові (див. розділ «Особливості застосування»).

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом під час проведення комбінованої антиретровірусної терапії може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію. Під час імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Про випадки остеонекрозу повідомлялося в основному у пацієнтів із загальноновизнаними факторами ризику, прогресуючою стадією ВІЛ-інфекції або тривалим впливом комбінованої антиретровірусної терапії. Частота випадків остеонекрозу невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Ламівудин

Зазначені нижче побічні реакції, які вважаються принаймні пов'язаними з лікуванням, наведено за класами систем органів та абсолютною частотою виникнення. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). У кожній групі за частотою виникнення побічні ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія та анемія (іноді тяжкої форми), тромбоцитопенія.

Дуже рідко: істинна еритроцитарна аплазія.

Метаболізм та розлади системи травлення

Дуже рідко: лактоацидоз.

Нервова система

Часто: головний біль, безсоння.

Дуже рідко: периферична нейропатія (або парестезія).

Респіраторні, торакальні та медіастинальні (середостінні) порушення

Часто: кашель, назальні симптоми.

Шлунково-кишкові розлади

Часто: нудота, блювання, біль або спазм у животі, діарея.

Рідко: панкреатит, підвищення рівня амілази сироватки.

Гепатобіліарна система

Нечасто: транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ).

Рідко: гепатит.

Шкіра та порушення підшкірної тканини

Часто: висип, алопеція.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Порушення опорно-рухового апарату і сполучної тканини

Часто: артралгія, м'язові розлади.

Рідко: рабдоміоліз.

Загальні розлади та реакції в місці введення

Часто: втомлюваність, погане самопочуття, гарячка.

Зидовудин

Профіль побічних реакцій подібний для дорослих і підлітків. Найбільш серйозні побічні реакції включають анемію (може вимагати переливання крові), нейтропенію і лейкопенію. Частіше спостерігаються при застосуванні більш високих доз препарату (1200–1500 мг/добу) та у пацієнтів з прогресуючою стадією ВІЛ-інфекції (особливо при зниженому резерві кісткового мозку до початку лікування) та переважно у пацієнтів з кількістю CD4 клітин менше 100/мм³ (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота нейтропенії збільшується також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином були знижені кількість нейтрофілів, гемоглобіну та рівень вітаміну В₁₂ у сироватці крові.

Зазначені нижче побічні реакції, які вважаються принаймні пов'язаними з лікуванням, наведено за класами систем органів та абсолютною частотою виникнення. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). У кожній групі за частотою виникнення побічні ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Кров і лімфатична система

Часто: анемія (що може потребувати гемотрасфузій), нейтропенія та лейкопенія.

Частіше спостерігається при застосуванні високих доз (1200–1500 мг на добу) та у пацієнтів з розвинутими стадіями ВІЛ (особливо при зниженому резерві кісткового мозку до початку лікування), переважно у хворих з кількістю CD₄⁺ клітин менше 100/мм³. У зв'язку з цими побічними ефектами може бути необхідним зменшення дози або припинення терапії (див. розділ «Особливості застосування»). Частота нейтропенії збільшується також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином були знижені кількість нейтрофілів, гемоглобіну та рівень вітаміну В₁₂ у сироватці.

Нечасто: тромбоцитопенія та панцитопенія (з гіпоплазією кісткового мозку).

Рідко: істинна еритроцитарна анемія.

Дуже рідко: апластична анемія.

Метаболізм та розлади системи травлення

Рідко: лактоацидоз при відсутності гіпоксемії, анорексія.

Перерозподіл/кумуляція жирових відкладень на тілі (див. розділ «Особливості застосування»). Частота виникнення цього залежить від багатьох факторів, включаючи конкретну антиретровірусну комбінацію препаратів.

Психічні розлади

Рідко: тривога, депресія.

Нервова система

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Рідко: безсоння, парестезія, сонливість, зниження розумової активності, судоми.

Серцево-судинна система

Рідко: кардіоміопатія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні (середостінні) порушення

Нечасто: задишка.

Рідко: кашель.

Травний тракт

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, біль у животі, діарея.

Нечасто: метеоризм.

Рідко: пігментація слизової оболонки рота, зміна смаку, диспепсія. Панкреатит.

Гепатобіліарна система

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну.

Рідко: печінкові розлади, наприклад тяжка гепатомегалія зі стеатозом.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: висип, свербіж.

Рідко: пігментація шкіри та нігтів, кропив'янка, пітливість.

Порушення опорно-рухового апарату і сполучної тканини

Часто: міалгія.

Нечасто: міопатія.

Нирки та сечовидільна система

Рідко: часте сечовиділення.

Репродуктивна система та порушення з боку молочних залоз

Рідко: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції в місці введення

Часто: погане самопочуття.

Нечасто: гарячка, генералізований біль, астенія.

Рідко: озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром.

Дані, отримані у плацебо-контрольованих та відкритих дослідженнях показують, що частота появи нудоти та інших частих клінічних небажаних явищ послідовно зменшується протягом перших тижнів терапії зидовудином.

Термін придатності.

4 роки – у флаконах; 2 роки – у блістерах.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.

Glaxo Operations UK Ltd, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ, Велика Британія.

Glaxo Operations UK Ltd, Priory Street, Ware, SG12 0DJ, United Kingdom.

Дата останнього перегляду.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІВІР™
(COMBIVIR™)

Склад:

діючі речовини: ламівудин, зидовудин;

1 таблетка містить 150 мг ламівудину та 300 мг зидовудину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; оболонка таблетки – Opadry White YS-1-7706-G, (гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, полісорбат 80).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або з відтінком таблетки у формі капсули з розподільчою рискою та гравіюванням «GX FC3» з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби системної дії. Противірусні засоби прямої дії. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації. Зидовудин і ламівудин. Код АТХ J05A R01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламівудин та зидовудин – сильні селективні інгібітори ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

Ламівудин є високосинергічним відносно зидовудину в гальмуванні реплікації ВІЛ у культурі клітин. Обидва препарати послідовно метаболізуються внутрішньоклітинними кіназами до 5-трифосфатів (ТФ). Ламівудин-ТФ і зидовудин-ТФ – конкурентні інгібітори зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини. Але головним механізмом антивірусної активності є включення у вигляді монофосфату до ланцюга вірусної ДНК, результатом чого буде припинення її реплікації. Трифосфати ламівудину та зидовудину проявляють значно меншу спорідненість із ДНК-полімеразою клітини-хазяїна.

In vitro ламівудин демонструє низьку цитотоксичність до периферичних лімфоцитів, до лімфоцитарних та моноцитарно-макрофагальних ліній клітин та до ряду інших клітин-попередників кісткового мозку. Ламівудин, таким чином, має *in vitro* високий терапевтичний індекс.

Зидовудин та ставудин зберігають свою антиретровірусну активність щодо ламівудиностійких ВІЛ-1.

Доведено, що комбінація ламівудину та зидовудину знижує кількість ВІЛ і збільшує кількість CD-4 клітин. Останні клінічні дані свідчать, що ламівудин у комбінації з зидовудином або в комбінації з іншими режимами лікування, що містять зидовудин, значно знижує ризик прогресування хвороби та смертність від неї.

У деяких індивідуумів терапія ламівудином та зидовудином може призводити до виникнення ВІЛ-ізолятів зі зниженою чутливістю *in vitro* до аналогів нуклеозидів, дії яких вони були піддані. Існують клінічні дані, що ламівудин у комбінації з зидовудином гальмує розвиток стійкості до зидовудину в індивідуумів, які не лікувались раніше антиретровірусними препаратами.

Ламівудин та зидовудин широко застосовують як компоненти антиретровірусної терапії разом з іншими антиретровірусними препаратами цього класу (інгібіторами зворотної транскриптази нуклеозидів) або інших класів (інгібітори протеаз, інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів).

Полімедикаментозна антиретровірусна терапія, що містить ламівудин, є ефективною як для пацієнтів, які раніше не лікувались антиретровірусними препаратами, так і для пацієнтів з M184V мутацією вірусу.

Профілактика можливого ураження

Міжнародні директиви (Центр контролю та попередження захворюваності, червень 1998 р.) рекомендують у разі випадкового контакту з ВІЛ-інфікованою кров'ю, наприклад, при пораненні голкою, негайно (протягом 1–2 годин) призначити комбінацію зидовудину та ламівудину. У разі підвищеного ризику інфікування в схему необхідно включити інгібітор протеаз. Рекомендується продовжувати антиретровірусну профілактику протягом чотирьох тижнів. Незважаючи на швидке призначення антиретровірусних препаратів, сероконверсія все ж можлива.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Ламівудин та зидовудин добре абсорбуються зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність ламівудину у дорослих при застосуванні внутрішньо становить 80–85 %, зидовудину – 60–70 %.

Вивчалась біоеквівалентність КомбівіруTM відносно комбінації ламівудину 150 мг та зидовудину 300 мг; крім того, вивчався вплив їжі на ступінь і швидкість абсорбції. Була показана біоеквівалентність КомбівіруTM та комбінації ламівудину 150 мг та зидовудину 300 мг, які застосовують в окремих таблетках натще. Після прийому КомбівіруTM максимальні концентрації ламівудину та зидовудину становлять 1,5 (1,3–1,8) мг/мл і 1,8 (1,5–2,2) мг/мл відповідно. Середній час появи піку концентрації ламівудину та зидовудину становить 0,75 (0,50–2,00) години і 0,50 (0,25–2,00) години відповідно. Ступінь абсорбції ламівудину та зидовудину та період напіввиведення при прийомі КомбівіруTM під час їди аналогічні цим показникам при прийомі КомбівіруTM натще, хоча швидкість абсорбції (C_{max} , t_{max}) знижується. З огляду на ці дані КомбівірTM можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Застосування таблеток у подрібненому вигляді з невеликою кількістю їжі або рідини не буде мати впливу на фармацевтичну якість препарату і тому не буде мати впливу на клінічний ефект від його застосування. Такий висновок базується на фізико-хімічних та фармакокінетичних властивостях активного інгредієнта і даних профілю розчинення таблеток, що містять ламівудин і зидовудин, у воді, за умови, що пацієнт прийме 100 % подрібненої таблетки одразу після подрібнення.

Розподіл

У досліджах щодо внутрішньовенного введення ламівудину та зидовудину було показано, що середній об'єм розподілу становить 1,3 і 1,6 л/кг відповідно. У терапевтичних дозах ламівудин дає лінійну фармакокінетичну криву та в невеликій кількості зв'язується з головними білками плазми (менше 36 % сироваткового альбуміну *in vitro*).

Зв'язування зидовудину з білками плазми становить від 34 % до 38 %. У лікарську взаємодію, де є механізм заміни місць зв'язування з білками, КомбівірTM не вступає.

Ламівудин та зидовудин проникають до центральної нервової системи (ЦНС) і досягають цереброспінальної рідини (ЦСР). Середнє співвідношення кількості ЦСР/сироватки для ламівудину та зидовудину через 2–4 години після перорального прийому становить приблизно 0,12 і 0,5 відповідно. Дійсний ступінь проникнення ламівудину та зидовудину до ЦНС та його зв'язок із клінічною ефективністю залишаються невідомими.

Метаболізм

Ламівудин виводиться головним чином шляхом ниркової екскреції у незмінену стані. Імовірність метаболічної взаємодії з іншими препаратами низька з огляду на невисокий ступінь метаболізму в печінці (5–10 %) і низькій рівень зв'язування з білками у плазмі.

50–80 % зидовудину виводиться шляхом ниркової екскреції у вигляді головного метаболіту 5-глюкуронідзидовудину, який є як у сечі, так і в плазмі. Після внутрішньовенного введення визначається 3'-аміно-3'-деокситимідин як метаболіт зидовудину.

Виведення

Період напіввиведення ламівудину становить від 5 до 7 годин. Середній системний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год/кг, виводиться ламівудин головним чином нирками (понад 70 %) за допомогою системи транспорту органічних катіонів. Вивчення показало, що при нирковій недостатності виведення ламівудину гальмується, тому при кліренсі креатиніну, що дорівнює або менше 50 мл/хв, потрібно знизити дози ламівудину (див. «Спосіб застосування та дози»).

За обмеженими даними, у хворих на печінкову недостатність існує ймовірність кумуляції зидовудину у зв'язку зі зменшенням глюкуронізації. Для хворих на тяжку печінкову недостатність, можливо, буде необхідно зменшити дозу зидовудину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ВІЛ-інфекції.

Протипоказання.

Застосування Комбівіру™ протипоказане пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламівудину, зидовудину або до будь-якого іншого складника препарату.

Зидовудин протипоказаний пацієнтам рівнем нейтрофілів нижче $0,75 \times 10^9/\text{л}$ або рівнем гемоглобіну нижче 7,5 г/дл, чи 4,65 ммоль/л, тому Комбівіру™ протипоказаний для цієї групи пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

До складу лікарського засобу Комбівіру™ входять ламівудин та зидовудин, тому будь-які форми взаємодії, характерні для кожного з цих препаратів, будуть також характерні для Комбівіру™. Клінічні дослідження показали, що клінічно значущі взаємодії між ламівудином та зидовудином відсутні.

Зидовудин метаболізується переважно ферментами УДФ-ГТ; одночасне застосування індукторів або інгібіторів ферментів УДФ-ГТ може змінити експозицію зидовудину. Ламівудин виводиться нирками. Активна ниркова секреція ламівудину у сечу відбувається за допомогою органічних транспортних катіонів (ОТК); застосування ламівудину разом з інгібіторами ОТК або нефротоксичними препаратами може збільшити експозицію ламівудину.

Ламівудин і зидовудин суттєво не метаболізуються за допомогою ферментів цитохрому Р450 (таких як СYP 3A4, СYP 2C9 або СYP 2D6), вони не пригнічують та не індують цю систему ферментів. Таким чином, взаємодія з антиретровірусними інгібіторами протеази, нуклеозидами та іншими лікарськими засобами, які метаболізуються в основному ферментами Р450, є малоімовірною.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих. Взаємодії, що описані нижче, не є вичерпними, але включають в себе досліджувані класи препаратів.

Лікарські засоби за терапевтичними групами	Взаємодія Середня геометрична зміна (%) (можливий механізм)	Рекомендація, щодо одночасного застосування
АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Диданозин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Корекція дози не потрібна.
Диданозин/зидовудин	Взаємодія не вивчена.	
Ставудин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Одночасне застосування не рекомендоване.
Ставудин/зидовудин	<i>In vitro</i> антагонізм анти-ВІЛ активності між ставудином і зидовудином може призвести до зниження ефективності обох препаратів.	
АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Атоваквон/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки доступні лише обмежені дані, клінічне значення невідоме.
Атоваквон/зидовудин (750 мг двічі на день з їжею/200 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↑33% AUC атоваквону ↔	
Кларитроміцин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Необхідно розділяти в часі застосування Комбівіру™ та кларитроміцину як мінімум на 2 години
Кларитроміцин/зидовудин (500 мг двічі на добу/100 мг кожні 4 години)	AUC зидовудину ↓12%	
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/ламівудин (160 мг/800 мг 1 раз на добу протягом 5 днів/300 мг разова доза)	Ламівудин: AUC ↑40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (інгібування органічних транспортних катіонів)	Якщо у пацієнта немає ниркової недостатності, корекція дози Комбівіру™ не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При одночасному застосуванні з ко-тримоксазолом пацієнти повинні знаходитися під медичним наглядом. Застосування високих доз триметоприму/сульфаметоксазолу для лікування пневмонії, спричиненої <i>Pneumocystis jirovecii</i> (пневмоцистної пневмонії) і токсоплазмозу не вивчали і тому його слід уникати.
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)/зидовудин	Взаємодія не вивчена.	
ПРОТИГРИБКОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Флуконазол/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість його невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Флуконазол/зидовудин (400 мг 1 раз на добу/200 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↑74% (інгібування УДФ-глюкуронілтрансферази)	
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Рифампіцин/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Немає достатніх даних, щоб рекомендувати корекцію дози.
Рифампіцин/зидовудин (600 мг 1 раз на добу/200 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↓48% (індукція УДФ-глюкуронілтрансферази)	
ПРОТИСУДОМНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Фенобарбітал/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Немає достатніх даних, щоб

Фенобарбітал/зидовудин	Взаємодія не вивчена. Існує ймовірність незначного зменшення концентрації зидовудину в плазмі крові через індукцію УДФ-глюкуронілтрансферази.	рекомендувати корекцію дози.
Фенітоїн/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Необхідно здійснювати моніторинг рівня фенітоїну.
Фенітоїн/зидовудин	AUC фенітоїну↑↓	
Вальпроева кислота/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість його невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Вальпроева кислота/зидовудин (250 мг або 500 мг 3 рази на добу/100 мг тричі на добу)	AUC зидовудину ↑80% (Інгібування УДФ-глюкуронілтрансферази)	
АНТИГІСТАМІННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (АНТАГОНІСТИ H1-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ)		
Ранітидин/ламівудин	Взаємодія не вивчена. Клінічно значуща взаємодія мало ймовірна. Ранітидин тільки частково виділяється шляхом активної ниркової секреції з участю органічної катіонної транспортної системи.	Корекція дози не потрібна.
Ранітидин/зидовудин	Взаємодія не вивчена	
Циметидин/ламівудин	Взаємодія не вивчена. Клінічно значуща взаємодія мало ймовірна. Циметидин тільки частково виділяється шляхом активної ниркової секреції з участю органічної катіонної транспортної системи.	Корекція дози не потрібна.
Циметидин/зидовудин	Взаємодія не вивчена.	
ЦИТОТОКСИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Кладрибін/ламівудин	Взаємодія не вивчена. <i>In vitro</i> ламівудин пригнічує внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну, що може призвести до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну при одночасному застосуванні. Деякі клінічні спостереження підтверджують можливу взаємодію між ламівудином та кладрибіном.	Одночасне застосування ламівудину та кладрибіну не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).
ОПОЇДИ		

Метадон/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Метадон/зидовудин 30–90 мг один раз на добу/200 мг кожні 4 години	AUC зидовудину ↑43% AUC метадону ↔	Корекція дози метадону для більшості пацієнтів є малоюмовірною; іноді може бути потрібний індивідуальний підбір доз метадону.
Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти		
Пробенецид/ламівудин	Взаємодія не вивчена.	Оскільки дані обмежені, клінічна значущість невідома. Виявлення ознак токсичності зидовудину (див. розділ «Побічні реакції»).
Пробенецид/зидовудин (500 мг 4 рази на добу / 2мг/кг маси тіла 3 рази на добу)	AUC зидовудину ↑106% (інгібування УДФ↓ - глюкуронілтрансферази)	
ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Розчин сорбіту (3,2 г; 10,2 г; 13,4 г)/ламівудин	Разова доза ламівудину у вигляді розчину для внутрішнього застосування становить 300 мг Ламівудин: AUC ↓14%; 32%; 36% C _{max} ↓28%; 52%, 55%.	По можливості уникайте довготривалого одночасного застосування препарату Комбівір™ з лікарськими засобами, що містять в своєму складі сорбіт або інші поліспирти осмотичної дії або моносахаридні спирти (наприклад, ксиліт, маніт, лактит, мальтит). Розгляньте можливість більш частого контролю ВІЛ-1 вірусного навантаження, якщо не можливо уникнути довготривалого одночасного застосування.

Скорочення: ↑ – підвищення; ↓ – зменшення; ↔ – без значних змін; AUC – площа під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність «концентрація/час»; C_{max} – максимальна спостережувана концентрація; CL/F – видимий кліренс при пероральному прийомі

Загострення анемії, пов'язане із застосуванням рибавіріну, спостерігалось у хворих, які приймали зидовудин у складі комплексного режиму лікування ВІЛ, хоча точний механізм цього залишається нез'ясованим. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується через підвищений ризик виникнення анемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід розглянути питання про заміну зидовудину у складі такої комбінованої антиретровірусної терапії. Це особливо важливо для пацієнтів з відомою зидовудиніндукованою анемією в анамнезі.

Одночасне застосування, переважно в гострих випадках, з препаратами, які є потенційно нефротоксичними або мають міелосупресивні властивості (наприклад із системним пентамідином, дапсоном, піриметаміном, ко-тримоксазолом, амфотерицином, флюцитозином, ганцикловіром, інтерфероном, вінкристином, вінбластином і доксорубіцином), також може збільшити ризик побічних ефектів зидовудину. При необхідності одночасного застосування Комбівіру™ та будь-якого з цих препаратів слід контролювати функцію нирок і показники крові та у разі необхідності зменшувати дозу одного або кількох складників терапії.

Обмежені дані клінічних досліджень свідчать про відсутність істотного збільшення ризику взаємодії зидовудину з ко-тримоксазолом (див. вищевказану інформацію про взаємодію, яка стосується ламівудину та ко-тримоксазолу), аерозольною формою пентамідину, піриметаміну та ацикловіру при застосуванні у профілактичних дозах.

Особливості застосування.

Хоча було доведено, що ефективне пригнічення вірусу антиретровірусною терапією істотно знижує ризик його передачі статевим шляхом, не можна виключити залишковий ризик. Запобіжних заходів для запобігання передачі потрібно вжити відповідно до національних настанов.

У цей розділ включено особливі попередження та запобіжні заходи, які стосуються і ламівудину, і зидовудину. Додаткові запобіжні заходи та попередження, які стосуються комбінованого препарату Комбівір™, відсутні.

У тих випадках, коли необхідна корекція доз діючих речовин, рекомендується застосовувати окремі форми лікарських засобів ламівудину та зидовудину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У цих випадках лікарю варто звернутися до інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

Слід уникати одночасного застосування ставудину із зидовудином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Опортуністичні інфекції. У пацієнтів, які отримують Комбівір™ або будь-яку іншу антиретровірусну терапію, можуть продовжувати розвиватися опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому ці пацієнти повинні постійно перебувати під клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Гематологічні побічні реакції. Анемія, нейтропенія, лейкопенія (зазвичай вторинна у результаті нейтропенії) можуть виникнути у хворих, які лікуються зидовудином. Найчастіше вони виникають при застосуванні високих доз зидовудину (1200–1500 мг на добу) у пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції та в осіб, у яких до лікування був знижений резерв кісткового мозку. Тому у пацієнтів, які застосовують препарат, необхідно ретельно контролювати гематологічні параметри (див. розділ «Протипоказання»). Ці гематологічні зміни зазвичай не спостерігаються протягом перших чотирьох-шести тижнів терапії. Пацієнтам з пізніми стадіями ВІЛ рекомендується здавати аналіз крові не рідше одного разу на 2 тижні протягом перших трьох місяців лікування та не рідше одного разу на місяць у подальшому.

У пацієнтів з ранніми стадіями ВІЛ-інфекції гематологічні побічні реакції виникають рідко. Залежно від загального стану пацієнта аналізи крові можна робити рідше, наприклад 1 раз на один-три місяці. У випадку тяжкої анемії або мієлосупресії під час лікування лікарським засобом Комбівір™ або для пацієнтів з уже скомпрометованим кістковим мозком (тобто гемоглобін менше 9 г/дл (5,59 ммоль/л) або кількість нейтрофілів менше $1,0 \times 10^9$ /л) може бути потрібне коригування дози зидовудину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У зв'язку з неможливістю зниження дози препарату потрібно призначити окремі лікарські форми зидовудину та ламівудину. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Панкреатит. У пацієнтів, які лікувалися ламівудином та зидовудином, описано поодинокі випадки панкреатиту. Однак залишається нез'ясованим, чи пов'язані ці випадки з лікуванням медичними препаратами, чи вони є наслідком власне хвороби. За наявності у пацієнта клінічних ознак, симптомів, характерних для панкреатиту, або при підвищенні рівня біохімічних показників потрібно припустити наявність панкреатиту і відмінити препарат до виключення діагнозу панкреатит.

Лактоацидоз. При застосуванні зидовудину повідомлялося про випадки лактоацидозу, зазвичай асоційовані з гепатомегалією та печінковим стеатозом. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз дає високу смертність та може асоціюватись з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає зазвичай після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування зидовудином слід припинити.

З обережністю слід призначати зидовудин для лікування пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та печінкового стеатозу (деякі медичні препарати та алкоголь тощо). Групу особливого ризику становлять пацієнти, коінфіковані гепатитом С та ті, хто лікується альфа-інтерфероном та рибавірином.

За пацієнтами з підвищеним ризиком необхідне подальше спостереження.

Порушення функцій мітохондрій. Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги можуть спричинити порушення функцій мітохондрій різного ступеня, які особливо виражені при застосуванні ставудину, диданозину та зидовудину. Були повідомлення про випадки мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які піддалися впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробний та/або постнатальний період; головним чином це стосувалося режимів лікування, що включали зидовудин. Головні побічні реакції, про які повідомлялося, – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були транзиторними. Рідко повідомлялося про неврологічні порушення (гіпертонус, судоми, порушення поведінки), що виникали після застосування препарату відстрочено. Чи є такі неврологічні порушення транзиторними або постійними на сьогодні невідомо. Ці порушення мають бути враховані щодо кожної дитини, яка зазнала впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів у внутрішньоутробний період або яка має тяжкі клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні. Ці дані не впливають на сучасні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

Ліпоатрофія

Лікування зидовудином асоціюється з втратою підшкірного жиру, що пов'язано з мітохондріальною токсичністю. Частота і тяжкість ліпоатрофії залежать від кумулятивного впливу. Така втрата жирових відкладень, яка найбільш яскраво виражена на обличчі, кінцівках і сідницях, може бути необоротною при переході на схему лікування без зидовудину. Пацієнтам слід регулярно оцінювати ознаки ліпоатрофії під час терапії зидовудином та зидовудинвмісними препаратами (Комбівір™ та Тризівір). При виникненні підозри на розвиток ліпоатрофії терапію потрібно змінити на альтернативну.

Маса тіла та параметри метаболізму

Маса тіла, рівні ліпідів сироватки крові та глюкози крові можуть підвищуватися протягом антиретровірусної терапії. Чинниками, що можуть впливати на вказані рівні, є також контроль хвороби та зміна стилю життя. Стосовно збільшення рівня ліпідів у деяких випадках є підтвердження щодо впливу лікування, в той час як збільшення маси тіла не має такого підтвердження. Моніторинг рівнів ліпідів сироватки крові та глюкози крові проводиться відповідно до затверджених протоколів лікування ВІЛ. Лікування при порушенні рівня ліпідів слід проводити за клінічними показниками.

Синдром імунного відновлення. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом під час проведення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, що може спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай, такі реакції виникають під час перших кількох тижнів або місяців КАРТ. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні мікобактеріальні інфекції або пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* (відома як пневмоцистна пневмонія). Будь-які запальні явища потрібно негайно дослідити та за необхідності розпочати їх лікування. Під час імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування.

Захворювання печінки. Якщо ламівудин застосовується одночасно для лікування ВІЛ-інфекції та вірусного гепатиту В, додаткова інформація щодо застосування ламівудину для лікування вірусного гепатиту В доступна в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Зеффікс.

Безпека та ефективність застосування зидовудину пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не встановлені.

При комбінованій антиретровірусній терапії хворих із хронічним гепатитом В або С існує підвищений ризик тяжких та потенційно летальних небажаних явищ з боку печінки. У разі супутнього застосування антивірусних препаратів для лікування гепатитів В або С слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Якщо лікування Комбівіром™ пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В, припиняється, слід періодично контролювати функціональні печінкові проби та маркери реплікації вірусу гепатиту В протягом 4 місяців, оскільки припинення застосування ламівудину може спричинити загострення гепатиту.

Хворі з уже існуючими печінковими дисфункціями, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищений ризик порушення функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії та повинні знаходитися під медичним наглядом відповідно до стандартної практики. У разі появи ознак погіршення хвороби печінки у таких пацієнтів слід зважити можливість перерви або припинення лікування.

Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту С. Одночасне застосування рибавіріну та зидовудину не рекомендується через підвищений ризик виникнення анемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Остеонекроз. Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною, про випадки остеонекрозу повідомлялося особливо у пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ-хвороби та/або при довготривалому застосуванні комбінованої антиретровірусної терапії.

Комбівір™ не слід призначати з іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин, або з лікарськими засобами, що містять емтрицитабін.

Не рекомендується комбіноване застосування ламівудину та кладрибіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

За даними досліджень на щурах не було виявлено ознак впливу ні зидовудину, ні ламівудину на жіночу та чоловічу фертильність. Даних щодо впливу цих двох препаратів на фертильність людини немає. Встановлено, що зидовудин не впливає на кількість, морфологію та рухливість сперматозоїдів у чоловіків.

Вагітність

Як правило, при прийнятті рішення щодо застосування антиретровірусних лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і, отже, для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ-інфекції новонародженому слід враховувати дані щодо застосування тваринам, а також клінічну практику застосування вагітним жінкам. В даному випадку показано, що застосування зидовудину вагітним жінкам з подальшим лікуванням новонароджених знижує частоту передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини. Велика кількість даних про вагітних жінок, які приймали ламівудин або зидовудин, не вказують на мальформативну токсичність (більше 3000 випадків проходження курсу лікування в першому триместрі з яких понад 2000 випадків пов'язані із застосуванням як ламівудину, так і зидовудину). Ризик розвитку мальформацій є малоймовірним, що підтверджується зазначеним великим обсягом даних.

Діючі речовини лікарського засобу Комбівір™ можуть інгібувати реплікацію клітинної ДНК, і в одному дослідженні на тваринах було показано, що зидовудин є трансплацентарним канцерогеном. Клінічна значимість цих результатів невідома.

Для коінфікованих гепатитом пацієнток, які отримують лікування засобами, що містять у своєму складі ламівудин, наприклад Комбівір™, і згодом вагітніють, слід розглянути можливість рецидиву гепатиту при припиненні прийому ламівудину.

Мітохондріальна дисфункція. *In vitro* та *in vivo* застосування нуклеозидних і нуклеотидних аналогів продемонструвало, що вони викликають різний ступінь пошкодження мітохондрій. Існують повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів в утробі та/або в післяпологовий період (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю

І ламівудин, і зидовудин екскретуються в грудне молоко людини в концентраціях, подібних до тих, які виявляються в сироватці крові.

На основі даних, взятих у більш ніж 200 пар мати/дитина, які отримували лікування від ВІЛ, концентрація в сироватці крові ламівудину у немовлят на грудному вигодовуванні від матерів, які отримували лікування від ВІЛ, була дуже низькою (<4% від концентрації в сироватці крові матерів) і поступово знижувалася до невизначених рівнів, коли немовлята на грудному вигодовуванні досягали 24-тижневого віку. Відсутні дані щодо безпеки ламівудину при застосуванні дітям віком до трьох місяців.

Після прийому одноразової дози 200 мг зидовудину у ВІЛ-інфікованих жінок середня концентрація зидовудину була однаковою у грудному молоці та сироватці крові.

ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендується по можливості не годувати груддю немовлят за будь-яких умов, щоб уникнути передачі ВІЛ-інфекції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальні дослідження з цього приводу не проводилися. З огляду на фармакологічні характеристики препарату, немає підстав припускати можливість будь-якого шкідливого впливу. Але для визначення здатності виконувати ці функції потрібно брати до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних ефектів ламівудину та зидовудину.

Спосіб застосування та дози.

Лікування призначає лікар, який має досвід лікування хворих на ВІЛ-інфекцію.

Комбівір™ можна застосовувати під час їди або натще.

З метою гарантування застосування повної дози препарату бажано таблетку проковтувати цілою, не подрібнюючи. Для лікування пацієнтів, які не можуть проковтнути цілу таблетку, її можна подрібнити та додати до невеликої кількості їжі або рідини та вжити одразу після подрібнення.

Дорослі та діти, маса тіла яких не менше 30 кг

Рекомендована доза Комбівіру™ – 1 таблетка 2 рази на день.

Діти з масою тіла від 21 до 30 кг

Рекомендована пероральна доза Комбівіру™ – половина таблетки вранці та 1 таблетка ввечері.

Діти з масою тіла від 14 до 21 кг

Рекомендована пероральна доза Комбівіру™ – половина таблетки 2 рази на день.

Режим дозування для дітей з масою тіла від 14 до 30 кг базується в першу чергу на моделюванні фармакокінетики та підтверджений даними клінічних досліджень із застосуванням ламівудину та зидовудину як окремих компонентів. Можливе фармакокінетичне передозування зидовудином, тому необхідно проводити ретельний моніторинг безпеки. Якщо у пацієнтів з масою тіла від 21 до 30 кг виникає шлунково-кишкова непереносимість, може бути застосований альтернативний режим дозування – половина таблетки 3 рази на добу.

Комбівір™ не слід застосовувати дітям з масою тіла менше 14 кг, оскільки дози діючих речовин не можуть бути відповідним чином скориговані з урахуванням маси тіла дитини. Цим пацієнтам слід застосовувати ламівудин та зидовудин у окремій формі лікарського засобу, згідно з приписаними рекомендаціями дозування цих препаратів. Для цих пацієнтів та для пацієнтів, які не можуть ковтати таблетки, ламівудин та зидовудин доступні у вигляді розчинів для внутрішнього застосування.

У ситуаціях, коли потрібно припинити лікування одним зі складників Комбівіру™ або зменшити його дозу, можна скористатись окремими формами ламівудину та зидовудину, які випускаються у вигляді таблеток/капсул або розчину для внутрішнього застосування.

Ниркова недостатність. Концентрація ламівудину та зидовудину у пацієнтів з порушенням функції нирок підвищується через зниження кліренсу. Тому пацієнтам зі зниженою функцією нирок (кліренс креатиніну становить ≤ 50 мл/хв) з метою корекції дозування діючих речовин препарату рекомендується призначати окремі форми ламівудину та зидовудину. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Печінкова недостатність. Обмежені дані щодо пацієнтів з цирозом печінки дають змогу припустити, що у пацієнтів із печінковою недостатністю через зниження глюкуронідації можливе накопичення зидовудину. Дані, отримані від пацієнтів з помірною та тяжкою формою печінкової недостатності, свідчать про те, що фармакокінетика ламівудину суттєво не впливає на печінкову дисфункцію. Однак для пацієнтів з тяжкою формою печінкової недостатності може виникнути необхідність у корекції дози зидовудину, тому цим хворим слід призначати окремі форми ламівудину та зидовудину. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Корекція дози для пацієнтів з гематологічними побічними реакціями

Корекція дози зидовудину може бути необхідною у разі зниження гемоглобіну до рівня менше 9 г/дл, чи 5,59 ммоль/л, або ж зниження кількості нейтрофілів до рівня менше $1,0 \times 10^9$ /л. Внаслідок того, що коригування дози Комбівіру™ неможливе, потрібно застосовувати ламівудин та зидовудин в ізольованих формах. Лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих лікарських засобів.

Дозування для хворих літнього віку

Спеціальних даних немає, але рекомендується звертати особливу увагу на цю групу хворих у зв'язку з можливістю вікового зниження ниркової функції або зміни гематологічних показників.

Діти.

Застосовується в педіатричній практиці (див. «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування Комбівіру™. Специфічних ознак гострого передозування зидовудину та ламівудину, крім тих, що описані в розділі «Побічні реакції», не виявлено. Летальних випадків не було, всі пацієнти одужали.

У разі передозування пацієнт повинен перебувати під наглядом з метою виявлення токсичності (див. розділ «Побічні реакції»), при необхідності проводять стандартну підтримуючу терапію. Ламівудин піддається діалізу, тому при передозуванні можна використати постійний гемодіаліз, хоча це не досліджувалось. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз мають обмежений вплив на виведення зидовудину, але прискорюють елімінацію метаболіту глюкуроніду. За докладнішою інформацією лікар може звернутись до інструкцій щодо застосування ламівудину та зидовудину.

Побічні реакції.

Були повідомлення про побічні реакції під час терапії ВІЛ-інфікованих як при застосуванні окремо ламівудину і зидовудину, так і їх комбінації. Для багатьох з цих реакцій залишається нез'ясованим, пов'язані вони із застосуванням ламівудину, зидовудину або широкого спектра інших ліків, які застосовуються при лікуванні ВІЛ-хвороб, чи є результатом самої хвороби. У зв'язку з тим, що Комбівіру™ містить

комбінацію ламівудину та зидовудину, можна очікувати, що тип та тяжкість побічних ефектів будуть пов'язані з цими двома складниками. Даних про збільшення токсичності внаслідок сумісного прийому цих двох складників виявлено не було.

При застосуванні зидовудину повідомлялося про випадки виникнення лактоацидозу, іноді летальні, що зазвичай пов'язано з тяжкою формою гепатомегалії та жировою дистрофією печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

При застосуванні зидовудину відмічалася втрата підшкірної жирової клітковини, яка найбільш помітна на обличчі, кінцівках та сідницях. Пацієнтів, які отримують лікування Комбівіром™, потрібно часто обстежувати на наявність ознак ліпоатрофії. Якщо такі прояви виявлено, застосування лікарського засобу Комбівір™ слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час проведення антиретровірусної терапії у пацієнтів може збільшуватися маса тіла та підвищуватися рівень ліпідів і глюкози в крові (див. розділ «Особливості застосування»)

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунodefіцитом під час проведення комбінованої антиретровірусної терапії може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію. Під час імунного відновлення також повідомлялося про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Про випадки остеонекрозу повідомлялося в основному у пацієнтів із загальноновизнаними факторами ризику, прогресуючою стадією ВІЛ-інфекції або тривалим впливом комбінованої антиретровірусної терапії. Частота випадків остеонекрозу невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Ламівудин

Зазначені нижче побічні реакції, які вважаються принаймні пов'язаними з лікуванням, наведено за класами систем органів та абсолютною частотою виникнення. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). У кожній групі за частотою виникнення побічні ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія та анемія (іноді тяжкої форми), тромбоцитопенія.

Дуже рідко: істинна еритроцитарна аплазія.

Метаболізм та розлади системи травлення

Дуже рідко: лактоацидоз.

Нервова система

Часто: головний біль, безсоння.

Дуже рідко: периферична нейропатія (або парестезія).

Респіраторні, торакальні та медіастинальні (середостінні) порушення

Часто: кашель, назальні симптоми.

Шлунково-кишкові розлади

Часто: нудота, блювання, біль або спазм у животі, діарея.

Рідко: панкреатит, підвищення рівня амілази сироватки.

Гепатобіліарна система

Нечасто: транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ).

Рідко: гепатит.

Шкіра та порушення підшкірної тканини

Часто: висип, алопеція.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Порушення опорно-рухового апарату і сполучної тканини

Часто: артралгія, м'язові розлади.

Рідко: рабдоміоліз.

Загальні розлади та реакції в місці введення

Часто: втомлюваність, погане самопочуття, гарячка.

Зидовудин

Профіль побічних реакцій подібний для дорослих і підлітків. Найбільш серйозні побічні реакції включають анемію (може вимагати переливання крові), нейтропенію і лейкопенію. Частіше спостерігаються при застосуванні більш високих доз препарату (1200–1500 мг/добу) та у пацієнтів з прогресуючою стадією ВІЛ-інфекції (особливо при зниженому резерві кісткового мозку до початку лікування) та переважно у пацієнтів з кількістю CD4 клітин менше 100/мм³ (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота нейтропенії збільшується також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином були знижені кількість нейтрофілів, гемоглобіну та рівень вітаміну В₁₂ у сироватці крові.

Зазначені нижче побічні реакції, які вважаються принаймні пов'язаними з лікуванням, наведено за класами систем органів та абсолютною частотою виникнення. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). У кожній групі за частотою виникнення побічні ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Кров і лімфатична система

Часто: анемія (що може потребувати гемотрасфузій), нейтропенія та лейкопенія.

Частіше спостерігається при застосуванні високих доз (1200–1500 мг на добу) та у пацієнтів з розвинутими стадіями ВІЛ (особливо при зниженому резерві кісткового мозку до початку лікування), переважно у хворих з кількістю CD₄⁺ клітин менше 100/мм³. У зв'язку з цими побічними ефектами може бути необхідним зменшення дози або припинення терапії (див. розділ «Особливості застосування»). Частота нейтропенії збільшується також у пацієнтів, у яких на початку лікування зидовудином були знижені кількість нейтрофілів, гемоглобіну та рівень вітаміну В₁₂ у сироватці.

Нечасто: тромбоцитопенія та панцитопенія (з гіпоплазією кісткового мозку).

Рідко: істинна еритроцитарна анемія.

Дуже рідко: апластична анемія.

Метаболізм та розлади системи травлення

Рідко: лактоацидоз при відсутності гіпоксемії, анорексія.

Перерозподіл/кумуляція жирових відкладень на тілі (див. розділ «Особливості застосування»). Частота виникнення цього залежить від багатьох факторів, включаючи конкретну антиретровірусну комбінацію препаратів.

Психічні розлади

Рідко: тривога, депресія.

Нервова система

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Рідко: безсоння, парестезія, сонливість, зниження розумової активності, судоми.

Серцево-судинна система

Рідко: кардіоміопатія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні (середостінні) порушення

Нечасто: задишка.

Рідко: кашель.

Травний тракт

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, біль у животі, діарея.

Нечасто: метеоризм.

Рідко: пігментація слизової оболонки рота, зміна смаку, диспепсія. Панкреатит.

Гепатобіліарна система

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну.

Рідко: печінкові розлади, наприклад тяжка гепатомегалія зі стеатозом.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: висип, свербіж.

Рідко: пігментація шкіри та нігтів, кропив'янка, пітливість.

Порушення опорно-рухового апарату і сполучної тканини

Часто: міалгія.

Нечасто: міопатія.

Нирки та сечовидільна система

Рідко: часте сечовиділення.

Репродуктивна система та порушення з боку молочних залоз

Рідко: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції в місці введення

Часто: погане самопочуття.

Нечасто: гарячка, генералізований біль, астенія.

Рідко: озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром.

Дані, отримані у плацебо-контрольованих та відкритих дослідженнях показують, що частота появи нудоти та інших частих клінічних небажаних явищ послідовно зменшується протягом перших тижнів терапії зидовудином.

Термін придатності.

4 роки – у флаконах; 2 роки – у блістерах.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща.

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., 189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща.

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., 189, Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan, Poland.

Дата останнього перегляду.