

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық
Комбивир**

Саудалық атауы

Комбивир

Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

Дәрілік түрі

Қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: 150 мг ламивудин, 300 мг зидовудин,

қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, А типті натрий крахмалы гликоляты, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,

қабықтың құрамы: опадрай ақ YS-1-7706-G (гипромеллоза, титанның қостотығы E171, макрогол 400, полисорбат 80)

Сипаттамасы

Сопақша пішінді, бір жағында «GXFC3» жазуы өрнектелген, ақтан ақ дерлік түске дейінгі қабықпен қапталған таблеткалар *немесе* сопақша пішінді, таблетканың екі жағында да «GX FC3» деген жазуы бар, сызықты, ақтан ақ дерлік түске дейінгі қабықпен қапталған таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Вирустарға қарсы жүйелі әсер ететін препараттар. Кері транскриптаза тежегіштері, біріктірілімдері. Ламивудин және зидовудин.

АТХ коды J05AR01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Ламивудин мен зидовудин ішектен жақсы сінеді. Ересектерде ішке қабылдаудан кейін ламивудин биожетімділігі 80-85 %, зидовудиндікі 60-70 % құрайды. Салыстырмалы деректер Комбивир препаратының ламивудин (150 мг) мен зидовудиннің (300 мг) әр бөлек қабылдануына биобаламалы екенін көрсетті.

Дені сау еріктілер Комбивирдің бір реттік дозасын ішке қабылдаған соң ламивудин мен зидовудиннің C_{max} орташа мәндері (CV), тиісінше, 1,6 мкг/мл (32 %) және 2,0 мкг/мл (40 %) құрады, ал тиісті AUC мәндері, тиісінше, 6,1 мкг.сағ./мл (20 %) және 2,4 мкг.сағ./мл (29 %) құрады.

Комбивир ішке қабылданғаннан кейін ламивудин мен зидовудиннің ең жоғары концентрациялары 0,75 (0,50-2,00) сағаттан және 0,50 (0,25-2,00) сағаттан соң білініп, тиісінше, 1,5 (1,3-1,8) мг/мл және 1,8 (1,5-2,2) мг/мл құрады. Препараттың жартылай шығарылу кезеңі және AUC көрсеткіштері, ламивудин мен зидовудиннің сіңірілу жылдамдығы мардымсыз төмендесе де, ас ішуге байланысты өзгермеген. Осылайша, Комбивирді ас ішумен бірге немесе аш қарынға қабылдауға болады.

Суда немесе жартылай сұйық тағамда ерітілген таблетка фармакокинетикасы, ол толық еріген және ерітіндінің 100 % мөлшері дереу қабылданған жағдайда, бүтіндей қабылданған таблетка фармакокинетикасынан ерекшеленбейді. Осылайша, оның ерітілген түрін қабылдағанда препараттың клиникалық әсеріне ықпалы күтілмейді.

Таралуы

Зидовудин мен ламивудиннің таралу көлемі, тиісінше, 1,3 және 1,6 л/кг құрайды. Ламивудин емдік дозаларынан жоғары дозалар тағайындалғанда дозаға байланысты фармакокинетикасын және плазмалық альбуминдердің көпшілігімен шектеулі байланысын (36 %-дан аз) көрсетеді. Зидовудиннің плазма ақуыздарымен байланысуы 34 %-38 % құрайды. Ламивудин мен зидовудин ОЖЖ мен жұлын-ми сұйықтығына өтеді. Ішу арқылы қабылдаудан кейін 2-4 сағаттан соң ликвордағы және қан сарысуындағы ламивудин мен зидовудин концентрацияларының арасындағы қатынастар, тиісінше, орта есеппен 0,12 және 0,5 құрайды. Ламивудиннің нақты сіңу дәрежесі және осы шаманың клиникалық тиімділігіне ықпалы белгісіз.

Метаболизмі

Ламивудин организмнен көбінесе бүйрекпен өзгеріссіз күйде шығарылады. Ламивудинмен өзара әрекеттесу ықтималдығы бауыр метаболизмінің төмен деңгейіне (5-10 %) және плазма ақуыздарымен болымсыз байланысуына қарай барынша төмен. Зидовудин метаболиті – 5'-глюкоронид қабылданған дозаның 50-80 % мөлшерінде плазма мен несептен табылады және бүйректік экскреция арқылы шығарылады.

Шығарылуы

Ламивудиннің жартылай шығарылу кезеңі 5-7 сағат, зидовудиндікі 1,1 сағат құрайды. Ламивудиннің жүйелі клиренсі көбінесе бүйрек клиренсімен (70 %-дан астам) катиондық тасымал жүйесі арқылы шамамен 0,32 л/сағ./кг құрайды. Зидовудиннің жүйелі клиренсі 1,6 л/сағ./кг құрайды. Зидовудиннің бүйректік клиренсі гломерулярлы сүзіліс және белсенді тубулярлы секреция арқылы жүретін 0.34 л/сағ./кг құрайды.

Егде жастағылар

Ламивудин мен зидовудин фармакокинетикасы 65 жастан асқан пациенттерде зерттелмеген.

Балалар

Зидовудиннің 5-6 айлық сәбилердегі фармакокинетикалық бейіні ересектердегі бейінімен ұқсас. Биожетімділігі, орта есеппен, 65 % құрайды (60-74 %). $C_{ss_{max}}$ 120 мг/м² дозасында 4,45 микроМ (1,19 мкг/мл) және 180 мг/м² дозасында 7.7 микроМ (2.06 мкг/мл). Балаларда тәулігіне 4 рет 180 мг/м² қабылдау кезіндегі 40,0 hr микроМ немесе 10,7 hr мкг/мл AUC көрсеткіші ересектердің тәулігіне 6 рет 200 мг қабылдау кезіндегі AUC мәніне (40,7 hr микроМ және 10,9 hr мкг/мл) сәйкес.

АИТВ инфекциясын жұқтырған 2-ден 13 жасқа дейінгі балаларда қан плазмасындағы зидовудин фармакокинетикасына жүргізілген зерттеулер ауруды емдеу үшін ең ұтымды доза тәулігіне үш рет 120 мг/м² құрап, әріқарай тәулігіне екі рет 180 мг/м² режиміне ауыстырылады. Осылай дозалануында қан плазмасындағы АUC және C_{max} екі рет тағайындау кезінде үш рет қабылдауға сәйкес келеді.

Педиатрияда ламивудин фармакокинетикасы ересектер фармакокинетикасына ұқсас. Алайда, абсолютті биожетімділігі (шамамен 55-65 %) 12 жасқа толмаған балаларда төмендеген. Жасы кіші балалардағы жүйелі клиренсі үлкенірек балалардағыдан жоғары және жас өсуімен төмендеп, 12 жасқа қарай ересектердің мәндеріне жақындайды. Осы айырмашылықтар негізінде ұсынылатын ламивудин дозасы 3 айлықтан 12 жасқа дейінгі және салмағы 6-дан 40 кг дейінгі балаларда күніне 8 мг/кг құрайды. Осылай тағайындағанда АUC₀₋₁₂ 3,800-ден 5,300 нг.сағ./мл дейін құрайды. Таяудағы зерттеулер, басқа жас топтарындағы балалармен салыстырғанда, 2-ден 6 жасқа дейінгі пациенттерде АUC көрсеткішінің 30 % төмендеуі мүмкін екенін көрсетті, бірақ бұл препарат тиімділігінің төмендеуін жорамалдамайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігі ламивудиннің шығарылу жылдамдығының төмендеуіне әкеледі, бұл креатинин клиренсі 50 мл/мин аз пациенттерде препарат дозасын азайтуды талап етеді. Плазмадағы зидовудин концентрациясы үдемелі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде де ұлғаяды.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр циррозына шалдыққан пациенттерден алынған шектеулі деректерде, глюкурондану үдерістерінің төмендеуіне байланысты, бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде зидовудиннің жинақталу мүмкіндігі жорамалданады. Препарат дозасы бауыр жеткіліксіздігі ауыр дәрежедегі пациенттерде түзетілуі тиіс.

Жүкті әйелдер

Жүкті және жүкті емес әйелдерде ламивудин мен зидовудиннің фармакокинетикасы ұқсас. Ламивудин трансмиссиясының плацента арқылы баяу механизмін ескерсек, соңғысының концентрациясы туылған кездегі жаңа туған нәрестелер сарысуында және анасының сарысуында/кіндіктегі концентрациясында бірдей. Зидовудин деңгейі қан плазмасында өлшенді, және нәтижелері ламивудин көрсеткіштеріне сәйкес болды.

Фармакодинамикасы

Комбивир – құрамына АИТВ-1 және АИТВ-2 іріктелген қуатты тежегіштері болып табылатын ламивудин мен зидовудин кіретін вирусқа қарсы біріктірілген препарат. Бұдан басқа, ламивудиннің В гепатиті вирусына қарсы белсенділігі бар. Ламивудин мен зидовудин жасушаішілік киназалармен 5М'-трифосфатқа (ТФ) дейін бірізді метаболизденеді. Ламивудин-ТФ және зидовудин-ТФ – АИТВ кері транскриптазасына тән субстраттар және осы ферменттің бәсекелес тежегіштері. Препараттың вирусқа қарсы белсенділігі көбінесе монофосфатты түрін вирустық ДНҚ тізбегіне қосумен жүзеге асады, соның нәтижесінде тізбектің үзілуі болады. Ламивудин мен зидовудин трифосфаттарының адам жасушалары ДНҚ-полимеразаларымен тектестігі едәуір аз.

Кері транскриптазаның нуклеазидті тежегіштерімен (диданозин, эмтрицитабин, абакавир, зальцитабин, зидовудин) және кері транскриптазаның нуклеазидті емес тежегіштерімен (невирапин) немесе протеаза тежегіштерімен (ампренавир) бірге қолданған жағдайда жасушалар өсіріндісінде ламивудиннің вирусқа қарсы белсенділігі бәсеңдемейді.

Ламивудин мен басқа да вирусқа қарсы препараттар (абакавир, диданозин, невирапин) тағайындалғанда *in vitro* антагонизм әсері байқалмаған.

Зидовудин мен басқа да вирусқа қарсы препараттар (абакавир, диданозин, интерферон-альфа) тағайындалғанда *in vitro* антагонизм әсері байқалмаған.

In vitro ламивудин шеткері лимфоциттерге, жетілген лимфоциттерге және моноциттер-макрофагтарға, сондай-ақ сүйек кемігінің әртүрлі жасушаларына төмен уыттылығын көріністеп, соның өзінде жоғары емдік индекске ие болды.

Ламивудин мен зидовудин қабылдау вирустық жүктемені төмендетіп, CD4 жасушалар санын көбейтеді, бұл аурудың үдеуі мен өлім қаупін едәуір төмендетеді.

Төзімділігі

Ламивудинге АИТВ-1 төзімділігі вирустық кері транскриптазаның белсенді бөлігіне жақын орналасқан M184V амин қышқылы өзгерістерінің дамуына түрткі болады. M184V мутациялары ламивудинге сезімталдықты азайтады. Зидовудинге төзімді вирустық штамдар ламивудинге бір мезгілде төзімділік танытқанда зидовудинге сезімтал болып кетуі мүмкін. Алайда, бұл құбылыстың клиникалық мәні жеткіліксіз анықталған.

In vitro деректерінде, әдетте, антиретровирустық емдеу сызбасында ламивудин қабылдауды жалғастыру, M184V дамуына қарамастан, қалдық антиретровирустық белсенділікті қамтамасыз етеді (ықтималды түрде, вирус жарамдылығын бұзу арқылы). Бұл ақпараттың клиникалық мәні анықталмаған. Шын мәнінде, қолда бар клиникалық деректер аса шектеулі және осы саладағы кез келген сенімді нәтижені жоққа шығарады. Кез келген жағдайда сезімтал КТНТ көтермеленуі, ламивудин емінің сақталуына қарағанда, үнемі дұрыс шешім болуы тиіс. Сондықтан, ламивудинмен емдеуді жалғастыру, M184V мутациясының туындауына қарамастан, кері транскриптазаның басқа белсенді нуклеозидті тежегіштері жетімді болмаған жағдайда ғана қарастырылуы тиіс.

M184V бөлігінің мутациялары АИТВ айқаспалы төзімділігінің кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштері тобының препараттарына ғана туындауына алып келеді.

Зидовудин, ставудин, абакавир құрамында тек M184V мутациясы бар АИТВ-1 төзімді ламивудинге қарсы өз антиретровирустық әсерлерін сақтайды. M184V RT мутанттары диданозин мен зальцитабинге сезімталдықтың 4 есе төмендеуін көріністейді; осы деректің клиникалық мәні белгісіз.

Ламивудин лимфоциттер мен моноцит-макрофагтардың жасуша желілерінде, сондай-ақ сүйек кемігінің әртүрлі ізашар-жасушаларында *in vitro* анықталған шеткері қан лимфоциттеріндегі төмен цитоуыттылықты көріністейді. Тимидин аналогтарына (зидовудин – солардың бірі) төзімділіктің дамуы АИТВ кері транскриптасының 6 кодондарында (41, 67, 70, 210, 215 және 219) спецификалық мутациялардың біртіндеп білінуі нәтижесінде жүреді. Вирустар мутациялардың 41 және 215 кодондарында мутациялардың бірігуі немесе, кем дегенде, 6 мутациядан 4-нің жиналуы нәтижесінде тимидин аналогтарына фенотипті төзімділікке ие болады. Мутациялар басқа нуклеозидтерге айқаспалы төзімділік тудырмайды, бұл АИТВ инфекциясын емдеу үшін кері транскриптазаның басқа тежегіштерін қолдануға мүмкіндік береді.

Мутациялардың екі түрі көптеген дәрілік төзімділіктің дамуына алып келеді. Бір жағдайда мутациялар АИТВ кері транскриптасының 62, 75, 77,116 және 151 кодондарында жүреді, ал екінші жағдайда осы позицияға сәйкес келетін азотты негіздердің 6-шы жұп қалпына қойылатын T69S мутациясы туралы айтылады, бұл зидовудинге, сондай-ақ кері транскриптазаның басқа нуклеозидті тежегіштеріне

фенотипті төзімділік пайда болуымен қатар жүреді. Осы мутациялардың екі түрі АИТВ инфекциясы кезінде емдік мүмкіндіктерді едәуір шектейді.

Қатынастан кейінгі АИТВ профилактикасы

АИТВ инфекциясы жұқтырған қанның кездейсоқ әсері болғанда, мысалы, инемен шаншығанда АИТВ инфекциясы берілуінің профилактикасына қатысты халықаралық нұсқаулар зидовудинмен және ламивудинмен біріктіріп емдеуді әсер етуінен кейін 1-2 сағат ішінде бастауға кеңес береді. Одан да жоғары жұқтыру қаупі жағдайында емдеу режиміне протеаза тежегіштерін қосу керек. Төрт апта бойы антиретровирустық профилактиканы жалғастыру ұсынылады. Осы нұсқауларды қолдау мақсатындағы бақыланатын клиникалық зерттеулер шектеулі. Антиретровирустық препараттармен емдеудің тез басталуына қарамастан, сероконверсия мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Қолданылуы

- АИТВ инфекциясын емдеуде

Қолдану тәсілі және дозалары

Пациенттерді емдеу және мониторинг жасауды АИТВ инфекциясына ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігер атқаруы тиіс.

Комбивир препаратын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Таблетканы шайнамастан бүтіндей жұту ұсынылады. Пациент бүтін таблетканы жұтуға қабілетсіз жағдайда оны ұсақтауға және аз мөлшердегі сұйықтықта немесе жартылай сұйық тағамда ерітуге болады. Қоспаны дайындаған соң бірден ішу керек.

Дозаны төмендету немесе азайту, сондай-ақ Комбивир препараты компоненттерінің (ламивудин немесе зидовудин) бірін тоқтату қажет болатын жағдайларда ламивудин (Эпивир®) мен зидовудин (Ретровир®) препараттарын бөлек қолдануға болады.

Ересектер және салмағы 30 кг-ден көп балалар

Тәулігіне екі рет бір таблеткадан.

Салмағы 21 кг-ден 30 кг дейінгі балалар

Таңертең ½ таблеткадан және кешке бүтін таблетка.

Салмағы 14 кг-ден 21 кг дейінгі балалар

Таңертеңгілік және кешкілік ½ таблеткадан.

Дене салмағы 14-30 кг пациенттер үшін дозалау режимі көбінесе фармакокинетикалық үлгіленуіне және ламивудин мен зидовудиннің жекелеген компоненттері пайдаланылатын клиникалық зерттеулер деректеріне негізделеді. Зидовудин экспозициясының жоғарылауы мүмкін екеніне орай бұндай науқастарда мұқият мониторинг керек. Асқазан-ішек жолдары тарапынан бұзылулар туындағанда дене салмағы 21-30 кг пациенттерде төзімділігін (жағымдылығын) жақсарту үшін күніне үш рет ½ таблеткадан баламалы дозалау әдісін қолдануға болады.

Комбивир таблеткалары салмағы 14 кг-ден аз балаларда қолданылмауы тиіс, өйткені дозалануын сәби салмағына сәйкес дәл түзету мүмкін болмайды. Ондай пациенттер ламивудин мен зидовудинді жекелеген препараттар ретінде осы препараттарды дозалау бойынша белгіленген нұсқауларға сәйкес қабылдау керек. Осы пациенттер және таблетканы жұта алмайтын пациенттер үшін ішу арқылы қолдануға арналған ламивудин және зидовудин ерітінділері бар.

Егер Комбивир препаратының белсенді заттарының бірімен емді тоқтату немесе доза төмендету керек болса ламивудин және зидовудиннің таблеткалардағы жеке-дара препараттары, сондай-ақ ішу арқылы қабылданатын ерітіндісі қол жетімді.

Егде жастағы паценттер

Арнайы зерттеулер жүргізілмеген, бірақ осы жастағы топтарда бүйрек функциясының төмендеуіне және гематологиялық параметрлер өзгерістеріне байланысты, препарат тағайындалғанда сақ болу қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігінде қолдану

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан плазмасындағы ламивудин және зидовудин концентрациялары олардың баяу элиминациясы салдарынан жоғарылайды. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге (креатинин клиренсі 50 мл/мин аз) бірқатар жағдайларда ламивудин мен зидовудин дозасын әркімге жеке таңдау қажет екендіктен, оларға ламивудин мен зидовудин препараттарын бөлек-бөлек тағайындау ұсынылады.

Бауыр функциясының бұзылуында қолдану

Бауыр жеткіліксіздігінде зидовудиннің глюкурон қышқылымен баяу байланысуы нәтижесінде оның жинақталуы білінуі мүмкін. Орташа немесе ауыр бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерден алынған деректер ламивудин фармакокинетикасының бауыр дисфункциясының елеулі әсеріне ұшырамайтынын көрсетеді. Бауыр жеткіліксіздігі ауыр дәрежедегі пациенттерде зидовудин дозасын жекеше таңдау мүмкіндігі болу үшін ламивудин мен зидовудин препараттарын бөлек қолдану ұсынылады.

Гематологиялық жағымсыз әсерлері бар пациенттерде қолдану

Айқын анемияда (гемоглобин деңгейі 9 г/дл немесе 5,59 ммоль/л аз) немесе нейтропенияда (нейтрофильдер саны $1,0 \times 10^9$ /л аз) зидовудин дозасын түзету қажет болуы мүмкін. Осы жағымсыз әсерлердің даму ықтималдығы ем басталғанша сүйек кемігінің қоры азайған пациенттерде, әсіресе, АИТВ инфекциясының асқынған түріне шалдыққан пациенттерде жоғары. Комбивир қолдану кезінде ламивудин мен зидовудин дозаларын жекеше таңдау мүмкін еместіктен, осы препараттарды әр бөлек қолдану ұсынылады.

Жағымсыз әсерлері

АИТВ емі үдерісінде анықталған жағымсыз реакциялар Комбивир препаратын тағайындағанда және ламивудин мен зидовудин әр бөлек тағайындалғанда анықталған. Аталған жағымсыз реакциялардың тікелей ламивудин немесе зидовудинге қатыстылығы немесе АИТВ емінде пайдаланылатын кең ауқымды препараттар қолданудың нәтижесі әлде аурудың өзінің зардаптары болып табылатыны үнемі түсінікті бола бермейді. Ламивудин/зидовудин біріктірілімі тағайындалғанда аддитивті уыттылығы болмайды.

Зидовудин және ламивудин қабылдауға байланысты жағымсыз әсерлердің типін және ауырлық дәрежесін бағамдауға болады.

Кейде өліммен аяқталатын, әдетте, ауыр гепатомегалиямен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты лактоацидоз жағдайы зидовудин пайдаланғанда тіркелген («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Бетте, аяқ-қолда және бөкселерде көбірек білінетін тері асты майы ыдырауын зидовудинмен емдеумен байланыстырады. Комбивир қабылдайтын пациенттерді липоатрофия белгілеріне ұдайы тексеру және сұрастыру керек. Егер липоатрофия дамуына күдік болған жағдай болса емді тоқтату керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін

қараңыз).

Антиретровирустық ем уақытында дене салмағы және қандағы липидтер, сондай-ақ глюкоза деңгейі төмендеуі мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз. Антиретровирусты емнің (АРЕ) басталуы кезінде ауыр иммун тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде симптомдарсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциялары туындауы мүмкін. Сондай-ақ иммундық қайта белсенділенуі жағдайында аутоиммундық аурулар туындағаны тіркелді (Грейвс ауруы сияқты); алайда, әсер етуінің тіркелген басталу уақыты ауыспалы болып табылады және бұл құбылыстар ем басталғаннан кейін көп айлардан кейін туындауы мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

АИТВ ауруының ақырғы сатысы бар және/немесе біріктірілген ұзақ антиретровирусты емде жүрген, жалпы мойындалған қауіп факторы бар пациенттерде атап айтқанда остеонекроз жағдайы тіркелді. Туындау жиілігі белгісіз («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Көрініс беру жиілігіне сәйкес, жағымсыз реакциялар өте жиі ($>1/10$), жиі ($>1/100$, $<1/10$), жиі емес ($>1/1000$, $<1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$ және $<1/1000$), өте сирек ($<1/10\ 000$) болып белгіленеді.

Ламивудинге реакциялар

Жиі

- бас ауыру, ұйқысыздық
- жөтел, мұрынның бітелуі
- құрысулар
- гиперлактатемия
- жүрек айну, құсу, іштің жоғарғы тұсындағы ауырулар, диарея
- бөртпе, алопеция
- артралгия, бұлшықеттік бұзылулар
- әлсіздік, қажу, қызба

Жиі емес

- анемия, нейтропения, тромбоцитопения
- бауыр ферменттері (АСТ, АЛТ) белсенділігінің транзиторлы жоғарылауы

Сирек

- сүт қышқылды ацидоз
- шелмай қабатының қайта таралуы/жиналуы мультифакторлы шығу тегіне ие, вирусқа қарсы препараттармен біріктірілген емді қоса
- сарысулық амилаза белсенділігінің жоғарылауы, панкреатит (препарат қабылдаумен байланысы анықталмаған)
- рабдомиолиз
- ангиодистрофия
- гепатит
- Квинке ісінуі

Өте сирек

- эритроцитарлы аплазия
- шеткері нейропатия, парестезия (жүргізілген еммен байланысы анықталмаған)

Зидовудинге реакциялар

Өте жиі

- жүрек айну
- бас ауыру

Жиі

- анемия (гемотрансфузия қажет болуы мүмкін), нейтропения және лейкопения; бұл жай-күйлер зидовудиннің жоғары дозаларын (1200-1500 мг/тәулік) қолданғанда және АИТВ инфекциясының ауыр дәрежесіндегі пациенттерде (әсіресе, ем басталғанша сүйек кемігінің қоры азайған пациенттерде), көбінесе CD4 жасушалар саны 100/мм³ деңгейінен төмен азайғанда дамиды; бұл жағдайларда препарат дозасын азайту немесе оны тоқтату қажет болуы мүмкін. Нейтропенияның даму жиілігі емдеудің басында сарысудағы В₁₂ дәрумені мен гемоглобин мөлшерінің, нейтрофильдер санының азаюы байқалған пациенттерде арта түседі.

- гиперлактатемия
- бас айналу
- құсу, іш аумағындағы ауырулар, диарея
- бауыр ферменттерінің және билирубин белсенділігінің жоғарылауы
- миалгия
- дімкәстану

Жиі емес

- тромбоцитопения, панцитопения (сүйек кемігі гипоплазиясымен)
- диспноэ
- метеоризм
- бөртпе, қышу
- миопатия
- қызба, жайылған ауырулар, астения

Сирек

- эритроцитарлы аплазия
- сүт қышқылды ацидоз
- шелмай қабатының қайта таралуы/жиналуы (мультифакторлы шығу тегіне иеленген, вирусқа қарсы препараттармен біріктірілген емді қоса)
- мазасыздық, депрессия
- ұйқысыздық, парестезиялар, ұйқышылдық, ойлау жеделдігінің төмендеуі, құрысулар
- кардиомиопатия
- жөтел
- ауыз қуысы шырышты қабығының пигментациясы, дәм сезудің бұрмалануы
- панкреатит
- стеатозы бар айқын гепатомегалия
- тырнақтардың және тері жабындарының пигментациясы
- есекжем
- қатты тершеңдік
- несептің жиі бөлінуі
- гинекомастия
- суық тию, кеуде қуысының ауыруы, тұмау тәріздес симптомдар

Өте сирек

- апластикалық анемия

Жүрек айнуының және басқа да жиі тіркелетін клиникалық жағымсыз әсерлердің туындау жиілігі плацебо бақыланатын зерттеулерде, сондай-ақ ашық зерттеулердің қолда бар деректерінде зидовудинмен емнің алғашқы бірнеше аптасы ішінде үнемі төмендейтінін көрсетті.

Препараттың болжанатын жағымсыз реакциялары туралы деректер ұсыну дәрілік заттың қауіп/пайда арақатынасына үздіксіз мониторинг жасауға мүмкіндік беретін өте маңызды сәт болып табылады. Медициналық қызметкерлер кез келген жорамалданатын қолайсыз реакциялар туралы ақпаратты нұсқаулықтың соңында көрсетілген байланыс деректері, сондай-ақ ұлттық ақпарат жинау жүйесі арқылы ұсыну керек.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ламивудинге, зидовудинге немесе препараттың кез келген компонентіне жоғары сезімталдық
- нейтропенияның (нейтрофильдер саны $0,75 \times 10^9/\text{л}$ аз) немесе анемияның (гемоглобин деңгейі 7,5 г/дл немесе 4,65 ммоль/л аз) ауыр дәрежесі
- дене салмағы 14 кг-ден аз балаларға

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Комбивир құрамында ламивудин және зидовудин бар болғандықтан, ол өз компоненттерінің әрқайсысына тән кез келген өзара әрекеттесуге түсе алады.

Клиникалық зерттеулерде зидовудин мен ламивудин арасындағы клиникалық мәнді өзара әрекеттесулер анықталмайды.

Зидовудин, бірінші кезекте, глюкуронилтрансфераза (UGT) ферменттерімен метаболизденеді; UGT ферменттерінің индукторларын немесе тежегіштерін бірге қолдану зидовудин экспозициясын өзгертуі мүмкін. Ламивудин бүйрекпен шығарылады. Ламивудиннің белсенді бүйректік секрециясы органикалық катиондарды ақуыз тасымалдау жүйесінің көмегімен жүзеге асады; ламивудинді органикалық катиондарды ақуыз тасымалдау жүйесінің тежегіштерімен немесе нефроуытты препараттармен бірге қолдану ламивудин экспозициясын ұлғайта алады.

Ламивудин мен зидовудин P450 цитохромы ферменттерінің (CYP 3A4, CYP 2C9 немесе CYP 2D6 сияқты) көмегімен мардымсыз дәрежеде метаболизденеді, сондай-ақ олар бұл ферменттік жүйені тежемейді немесе белсенділендірмейді. Сондықтан P₄₅₀ ірі ферменттерімен метаболизденетін протеазаның антиретровирустық тежегіштерімен, нуклеозидті емес және басқа да препараттармен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Өзара әрекеттесуіне зерттеулер ересектердің қатысуымен ғана жүргізілген.

Төменде көрсетілген тізімді толық берілген тізім ретінде қарастыруға болмайды, бірақ онда зерттелген кластар көрсетіледі.

Емдік салалары бойынша дәрілік заттар	Өзара әрекеттесуі Орташа геометриялық мәнінің өзгеруі (%) (Болжамды механизм)	Бірге қолдану туралы нұсқаулар
АНТИРЕТРОВИРУСТЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАР		
Диданозин / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Дозалануын реттеу қажет емес.
Диданозин / Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Ставудин / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Біріктіру ұсынылмайды.
Ставудин / Зидовудин	Ставудин мен зидовудин арасындағы АИТВ қарсы <i>in vitro</i> белсенділік антагонизмі екі препараттың да төмен әсеріне әкелуі мүмкін.	
ИНФЕКЦИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		

Атоваквон/ Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз.
Атоваквон / Зидовудин (750 мг күніне екі рет тамақпен / 200 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↑33 % Атоваквон AUC ↔	
Кларитромицин / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Комбивир мен кларитромицинді, кем дегенде, 2 сағаттан соң әр бөлек қабылдау.
Кларитромицин / Зидовудин (500 мг күніне екі рет / 100 мг әр 4 сағат сайын)	Зидовудин AUC ↓12 %	
Триметоприм / сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол) / Ламивудин (160 мг / 800 мг 5 күн бойы күніне бір рет / 300 мг дара дозасы)	Ламивудин: AUC ↑40 % Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол AUC ↔ (органикалық катиондар тасымалдағышының тежегіші)	Егер пациентте бүйрек функциясының бұзылуы болмаса, Комбивир дозасын реттеу қажеттілігі жоқ. Ко-тримоксазолмен бірге қабылдағанда пациенттер клиникалық қадағалауда болуы тиіс. Pneumocystis jirovecii (ПЦП) тудырған пневмонияны емдеуге арналған триметоприм / сульфаметоксазол және токсоплазмоздың жоғары дозалары зерттелмеген, сондықтан олардан аулақ болу керек.
Триметоприм / сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол) / зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
ФУНГИЦИДТЕР		
Флуконазол / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.
Флуконазол / Зидовудин (400 мг күніне бір рет / 200 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↑74 % (UDP-глюкуронилтрансфераза тежелісі)	
МИКОБАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Рифампицин / ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.
Рифампицин / зидовудин (600 мг күніне бір рет / 200 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↓48 % (UGP-глюкуронилтрансфераза әсері)	
ҚҰРЫСУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР		
Фенобарбитал / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Дозаны реттеуге нұсқаулар беруге деректер жеткіліксіз.
Фенобарбитал / Зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. UGP-глюкуронилтрансфераза әсеріне орай, плазмадағы зидовудин концентрациясының азаюуы мүмкін.	
Фенитоин / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Фенитоин концентрацияларын қадағалау.
Фенитоин / Зидовудин	Фенитоин AUC ↑↓	
Вальпрой қышқылы / Ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Деректер шектеулі болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.
Вальпрой қышқылы / Зидовудин (250 мг немесе 500 мг күніне үш рет / 100 мг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↑80 % (UDP-глюк- уронилтрансфераза тежелісі)	
АНТИГИСТАМИНДІК ПРЕПАРАТТАР (H1-ГИСТАМИНДІ РЕЦЕПТОРЛАР АНТАГОНИСТЕРІ)		

Ранитидин / ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Клиникалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз. Ранитидин тек ішінара бүйректік органикалық катиондық тасымал жүйесімен шығарылады.	Дозаны реттеу қажет емес.
Ранитидин / зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
Циметидин / ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Клиникалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз. Циметидин тек ішінара бүйректік органикалық катиондық тасымал жүйесімен шығарылады.	Дозаны реттеу қажет емес.
Циметидин / зидовудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	
ЦИТОУЫТТЫ ПРЕПАРАТТАР		
Кладрибин / ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген. Ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын <i>in vitro</i> тежейді, бұл клиникалық жағдайларда біріктірілгенде кладрибиннен болатын тиімділігін жоғалту әлеуетті қаупіне әкеледі. Кейбір клиникалық зерттеулер де ламивудиннің кладрибинмен өзара әрекеттесу мүмкіндігін растайды.	Сондықтан ламивудинді кладрибинмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.
АПИЫН ПРЕПАРАТТАРЫ		
Метадон / ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Деректер шектеулі
Метадон / зидовудин (30-дан 90 мг дейін күніне бір рет / 200 мг әр 4 сағат сайын)	Зидовудин AUC ↑43 % Метадон AUC ↔	болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау. Пациенттердің көпшілігіне метадо дозасын реттеудің қажет болуы ықтималдығы аз; кейде метадонды кері титрлеу керек болуы мүмкін.
НЕСЕП ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ШЫҒАРЫЛУЫНА ЫҚПАЛ ЕТЕТІН ДӘРІЛЕР		
Пробенацид / ламивудин	Өзара әрекеттесуі зерттелмеген.	Деректер шектеулі
Пробенацид / зидовудин (500 мг күніне төрт рет / 2 мг/кг күніне үш рет)	Зидовудин AUC ↑106 % (UDP-глюкуроилтрансфераза тежелісі)	болғандықтан, клиникалық мәні белгісіз. Зидовудиннің уыттылық симптомдарын қадағалау.

Аббревиатуралар: ↑ = жоғарылау; ↓ = төмендеу; ↔ = елеулі өзгерістерсіз;

AUC = уақытқа тәуелді концентрация қисығы астындағы аудан;

C_{max} = ең жоғары байқалатын концентрация;

CL/F = препаратты ішу арқылы қабылдау кезіндегі көріністі клиренсі

Егер зидовудин АИТВ емдеу әдісінің құрамдас бөлігі ретінде пайдаланылса, нақты механизмі әзірге түсіндірілмесе де, рибавиринмен байланысты анемияның өршуі хабарланған. Анемияның жоғары қаупіне орай, рибавиринді зидовудинмен қатарлас пайдалану ұсынылмайды.

Егер анемияның туындау қаупі анықталса, антиретровирустық емнің біріктірілген режимінде зидовудинді ауыстыруға назар аудару қажет. Бұл анемияны тудыратын зидовудин қабылдау тәжірибесі бар пациенттер үшін ерекше маңызды.

Бір мезгілде ламивудин мен кладрибин қабылдау ұсынылмайды.

Комбивир мен эмтрицитабинді біріктіру ұсынылмайды.

Әлеуетті нефроуытты немесе миелосупрессиялық дәрілік препарат (яғни, жүйелі пентамидин, дапсон, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин және доксорубицин) көмегімен қатарлас емдеу, әсіресе, жедел сатыдағы ем зидовудинге жағымсыз реакциялар қаупін арттыруы мүмкін. Егер Комбивир препаратымен және аталған медициналық препараттардың қандай да бірімен қатарлас емдеу қажет болса, бүйрек функциясына, қан көрсеткіштеріне мониторинг жасауға ерекше көңіл бөлу керек, ал егер қажет болса, бір немесе бірнеше заттың дозасы азайтылуы тиіс.

Клиникалық зерттеулердің шектеулі деректерінде профилактикада пайдаланылатын дозаларында ко-тримоксазолмен, аэрозольді пентамидинмен, пириметаминмен және ацикловирмен зидовудиннің жағымсыз әсерлерінің елеулі жоғарылау қаупі көрсетілмейді.

Айрықша нұсқаулар

Антиретровирустық емді пайдалану кезінде вирусты тиімді бәсеңдету жыныс жолымен АИТВ берілу қаупін төмендетеді, бірақ оны толық **жоққа шығармайды** және басқа тұлғаларға жыныс жолымен немесе қан арқылы АИТВ берілуінің **алдын алмайды**. Қажетті алдын ала сақтану шараларын қадағалауды жалғастыру қажет.

Осы бөлімде препараттың екі белсенді компонентіне – ламивудин мен зидовудинге қатысты айрықша нұсқаулар қамтылады.

Аталған компоненттерді әр бөлек тағайындау компоненттердің бірін түзету/тоқтату қажет болған жағдайда ұсынылады; аталған жағдайда осы препараттарды қолданар алдында оларды қолдану жөніндегі нұсқаулықтармен танысып шығу керек.

Пациенттер Комбивирмен емделу кезінде дәрілік препараттарды өз бетінше тағайындаудан сақтандырылуы тиіс.

Ставудинді зидовудинмен бір мезгілде қолданбау керек.

Оппортунистік инфекциялар

Комбивир немесе басқа антиретровирустық препараттар қолданатын пациенттерде шартты-патогенді микроорганизмдер тудырған инфекциялар және АИТВ инфекциясының басқа да асқынулары дамуы мүмкін, сондықтан пациенттер АИТВ инфекциясын емдеу тәжірибесі бар дәрігерлердің тұрақты бақылауында болуы тиіс.

Қан тарапынан жағымсыз реакциялар

Анемия, нейтропения және лейкопения (әдетте нейтропениедан соң болатын) Комбивирді, әсіресе, жоғары дозаларда (1200-1500 мг/тәулік) алатын және емдеу басталғанша сүйек кеміктік қан түзілуі төмендеген АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде кездесуі мүмкін, осыған орай, Комбивир препаратымен ем кезінде қан көрсеткіштерін бақылау табанды түрде ұсынылады. Жағымсыз әсерлер симптомдары, әдетте, препарат қабылдаудың басталуынан 4-6 апта өтпей байқалмайды. АИТВ инфекциясының толық клиникалық көрінісі бар пациенттерде Комбивир қабылдау кезінде емнің алғашқы 3 айы ішінде 2 аптада бір реттен сиретпей, ал артынан кемінде ай сайын қан талдауларын бақылау қажет. ЖИТС ерте сатысында (сүйек кеміктік қан түзілу әлі қалып шегінде болатын) қан тарапынан жағымсыз реакциялар сирек дамиды, сондықтан қан талдаулары пациенттің жалпы жай-күйіне қарай 1-3 айда бір рет сирек жасалады. Комбивир қабылдау аясындағы ауыр анемия мен миелосупрессия жағдайында зидовудин дозасын азайту қажет болуы

мүмкін. Егер гемоглобин мөлшері 9 г/л дейін (5,59 ммоль/л) азайса, нейтрофильдер саны $1,0 \times 10^9$ /л дейін төмендейді.

Комбивир препаратының құрамындағы зидовудин дозасын өзгерту мүмкін еместіктен, зидовудин және ламивудин препараттарын әр бөлек қолдану керек.

Панкреатит

Ламивудин мен зидовудин қабылдаған пациенттерде панкреатит дамыған сирек жағдайлар сипатталған. Алайда, осы асқынудың дәрілік препараттардан немесе АИТВ инфекциясының өзінен болатыны анықталмаған. Панкреатит дамуын айғақтайтын клиникалық симптомдар білінсе немесе зертханалық деректер болса (іш аумағындағы ауыру, жүрек айну, құсу, биохимиялық маркерлер деңгейінің жоғарылауы), диагноз толық анықталғанша Комбивир препаратымен емдеуді дереу тоқтату қажет.

Сүт қышқылды ацидоз

Нуклеозидтердің антиретровирустық аналогтарын қолдану кезінде, әдетте, гепатомегалиямен және бауырдағы май дистрофиясымен байланысты сүт қышқылды ацидоз жағдайлары тіркелген. Сүт қышқылды ацидоз дамуының ерте білінетін симптомдары (симптоматикалық гиперлактатемия) ас қорыту жүйесімен байланысты симптомдар (жүрек айну, құсу және іштің ауыруы), жалпы әлсіздік, тәбет жоғалту, салмақ жоғалту, респираторлық симптомдар (тыныс алудың жиілеуі және/немесе тереңдеуі) немесе неврологиялық симптомдар (соның ішінде, тахипноэ) болуы мүмкін.

Сүт қышқылды ацидозда өлімге ұшырау деңгейі жоғары және панкреатитпен, бауыр жеткіліксіздігімен немесе бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты болуы мүмкін.

Сүт қышқылды ацидоз, әдетте, бірнеше ай емделуден соң туындайды.

Нуклеозидтер аналогтарымен емдеу симптоматикалық гиперлактатемия және метаболизмдік/сүт қышқылды ацидоз, үдемелі гепатомегалия немесе жылдам жоғарылайтын аминотрансфераза деңгейлері жағдайында тоқтатылуы тиіс.

Нуклеозидтер аналогтары гепатомегалиясы, гепатиті немесе бауыр ауруларымен және бауырдың майлы дистрофиясымен байланысты басқа да белгілі қауіп факторлары (соның ішінде кейбір дәрілік препараттар және алкоголь) бар пациентке (атап айтқанда, толық әйелдерге) сақтықпен тағайындалу керек. Ерекше қауіп тобына біріккен С гепатит инфекциясы бар және альфа-интерферонмен және рибавиринмен ем қабылдайтын пациенттер кіреді.

Жоғары қауіп тобының пациенттері мұқият қадағалауда болуы тиіс.

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың құрсақішілік әсерінен кейінгі митохондриялық дисфункция.

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондрия функциясына әртүрлі дәрежеде әсер етуі мүмкін, бұның айқындығы ставудин, диданозин және зидовудин қолданғанда айқын білінеді. Нуклеозидті аналогтардың құрсақішілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс сәбилердегі митохондрия дисфункциясы туралы хабарламалар болды; бұл жағдайлар көбіне зидовудин бар ем сызбасына қатысты. Негізгі хабарланған қолайсыз реакциялар гематологиялық бұзылыстар (анемия, нейтропения), зат алмасудың бұзылуы (гиперлактатемия, гиперлипаземия) болды. Бұл

реакциялар көбіне транзиторлы сипатта болады. Кеш басталатын неврологиялық бұзылыстардың шағын саны (гипертония, конвульсиялар, қалыптан тыс мінез-құлық) хабарланды. Неврологиялық бұзылыстардың өтпелі немесе тұрақты сипатта болуы қазіргі уақытта белгісіз. Бұл құбылыстардың нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың құрсақішілік әсеріне ұшыраған әр сәбиде даму мүмкіндігін егер онда этиологиясы белгісіз ауыр клиникалық, атап айтқанда неврологиялық бұзылулардың белгілері табылғанда қарастыруға болады. Бұл нәтижелер жүкті әйелдерде тікелей АИТВ берілуін болдырмау үшін антиретровирустық емді пайдаланудың ағымдағы ұлттық нұсқауларына ықпал етпейді.

Липоатрофия

Зидовудинмен емді тері асты майының ыдырауымен байланыстырады, бұл өз кезегінде митохондриялық уыттылықпен байланысты. Липоатрофияның туындау жиілігі және ауырлығы жинақталу әсеріне байланысты. Бетте, аяқ-қолда және бөкселердегі айқын белгілі болатын майдың осылай ыдырауы зидовудинді еркін қабылдау режиміне өткенде қайтымды болуы мүмкін емес. Пациенттерге зидовудинмен және құрамында зидовудин бар препараттармен (Комбивир және Тризивир®) ем уақытында липоатрофия белгілері болуына тексеруді ұдайы жүргізу керек. Липоатрофия дамуына күдік болған жағдайда баламалы емді қарастыру керек.

Дене салмағы және метаболизм параметрлері

Антиретровирустық ем жүргізгенде дене салмағының және қандағы липидтер мен глюкозаның концентрациясы артуы мүмкін. Бұндай өзгерістер ішінара ауру емімен және өмір салтына байланысты болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда липидтер үшін емнің әсері болуының дәлелі бар, сонымен бірге дене салмағы артуының қандай да бір атаулы емге байланысты нақты дәлелі жоқ. Қандағы липидтер мен глюкозаның концентрациясын бақылау үшін АИТВ емдеу бойынша нұсқауларды басшылыққа алу керек. Липидтік бұзылулар клиникалық практикаға сай түзетілуі тиіс.

Иммундық қайта белсенділену синдромы (ИБС)

Иммун тапшылығы күрделі АИТВ жұқтырған пациенттерде антиретровирустық емнің (АРЕ) басталу кезінде күрделі клиникалық жағдайларды немесе симптомдардың өршуін туындатуы мүмкін симптомсыз немесе қалдықтық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы пайда болуы ықтимал. Ондай реакциялар, әдетте, АРЕ басталған соң алғашқы бірнеше апта немесе ай ішінде байқалды. Осындай жағдайларға тән мысалдар цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) тудырған пневмония болып табылады. Кез келген қабыну симптомдарын кідіріссіз бағалап, қажет болса, емдеуді бастау керек. Иммунитеттің қайта белсенділенуі аясында аутоиммундық аурулар (Грейвс ауруы, полимиозит және Гийен-Барре синдромы) байқалды, алайда алғашқы көріністерінің уақыты құбылмалы, ал ауру ем басталған соң бірнеше ай өткенде көрініс беруі мүмкін.

Бауыр аурулары

Егер ламивудин АИТВ және В гепатиті вирусын емдеуге қатарлас пайдаланылса, В гепатитін емдеуде ламивудин пайдалануға қатысты қосымша ақпаратты Зеффикс® дәрілік препаратын қолдану жөніндегі нұсқаулықтан табуға болады.

Бауыр функциясының елеулі бұзылулары бар пациенттердегі зидовудин тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Біріктірілген антиретровирустық ем алатын қатарлас вирустық В немесе С гепатиті бар пациенттерде бауыр тарапынан өмірге зор қатер төндіретін ауыр жағымсыз

реакциялардың жоғары даму қаупі білінеді. В немесе С гепатитінің вирусқа қарсы емін бір мезгілде тағайындағанда осы препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты оқу керек.

В вирусты гепатиті (HBV) қатарласқан кейбір пациенттерде ламивудин қабылдауды тоқтатудан кейін гепатит қайталануының клиникалық немесе зертханалық белгілері білініп, өз кезегінде, бұл декомпенсацияланған бауыр аурулары бар пациенттерде одан да ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін. Егер Комбивир препараты вирустық В гепатитіне қатарлас шалдыққан пациенттерде тоқтатылса, 4 ай бойы бауырдың функционалдық сынамаларының көрсеткіштерін бақылап, HBV репликациясы маркерлерінің деңгейін жүйелі анықтау керек.

Созылмалы белсенді гепатитті қоса, бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем кезіндегі бауыр сынамаларының өзгеруі жиірек байқалады. Ондай пациенттерге стандартты клиникалық тәжірибеге сай мониторинг жасау қажет болады. Бауыр функциясы нашарлағанда жүргізілген емді тоқтата тұру немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

С гепатиті вирусының қатарлас инфекциясы бар пациенттер

Анемия қаупінің жоғары екеніне орай, рибавирин зидовудинмен бір мезгілде тағайындауға ұсынылмайды.

Остеонекроз

Шығу тегі көп факторлы болып саналса да (кортикостероидтар пайдалануды, алкоголь тұтынуды, иммунитеттің ауыр бәсеңдеуін, дене салмағының жоғары индексін қоса), әсіресе, АИТВ ауруының кеш сатыларында және/немесе ұзақ уақыт біріктірілген антиретровирустық емде жүрген пациенттерде остеонекроз жағдайлары хабарланған. Пациенттер, егер олар буындарының сырқырауы мен ауыруын, буын қимылы шектелісін және қозғалыс кезінде қиналыс сезінсе, дәрігерге қаралу керек.

Комбивир құрамында ламивудин бар қандай да бір басқа дәрілік заттармен немесе құрамында эмтрицитабин бар басқа дәрілік заттармен бірге қабылданбауы тиіс.

Ламивудинді кладрибинмен біріктіру ұсынылмайды.

Фертильділік

Комбивир препаратының әйелдердің бала туу функциясына ықпал етуі жөнінде деректер жоқ. Ерлерде зидовудин қабылдау шәуһет құрамына, сперматозоидтар морфологиясы мен қозғалғыштығына ықпал етпейді.

Жүктілік

Әдетте, жүкті әйелдердегі АИТВ инфекциясын емдеу үшін және соған сәйкес жаңа туған нәрестеге тікелей АИТВ берілу қаупін төмендету үшін антиретровирустық дәрілер пайдалануды шешкенде, жануарларға жүргізілген зерттеулер деректерін, сондай-ақ жүкті әйелдердегі клиникалық қолдану тәжірибесін ескеру қажет.

Атап айтқанда, жаңа туған нәрестелердің кейіннен емделуімен жүкті әйелдерде зидовудин пайдалану анадан сәбиге АИТВ берілуін төмендеткен. Ламивудин мен зидовудин қабылдайтын жүкті әйелдерге қатысты деректердің басым көпшілігінде құрсақішілік ақаулардың даму қаупі көрсетілмеген (әр препарат бойынша бірінші триместрден бастап қолданудың 3000-нан аса нәтижесі, олардың ішінде 2000-нан артық нәтижесі ламивудин қабылдауды да, зидовудин қабылдауды да қамтиды). Атап көрсетілген деректер негізінде адамдарда қалыптағыдай дамудан ауытқу қаупінің ықтималдығы аз.

Комбивир препаратының белсенді компоненттері жануарлар үлгілерінде жасушалық ДНҚ репликациясын тежейді, ал зидовудин, көрсетілгендей, канцерогендік қасиет иеленеді. Бұл нәтижелердің клиникалық мәні белгісіз.

Комбивир сияқты құрамында ламивудин бар препараттармен ем алған және кейіннен жүкті болған қатарлас гепатитке шалдыққан пациент әйелдер үшін ламивудиннен бас тартумен гепатитті емдеу мүмкіндігін қарастыру қажет.

Митохондрия дисфункциясы

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар әртүрлі зақымдану дәрежесіндегі митохондрия бұзылуларын туындату қабілетін *in vitro* және *in vivo* көріністеді. Нуклеозидті аналогтардың құрсақішілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс сәбилердегі митохондрия дисфункциясы туралы хабарламалар бар.

Лактация

АИТВ емшек сүтіне өтетіндіктен, вирус берілуінен сақтану үшін әйелдерге бала емізуге кеңес берілмейді. Егер жасанды қоректендіру мүмкін болмаса, антиретровирустық ем аясында бала емізу жөніндегі ресми жергілікті нұсқауларға сүйену қажет.

АИТВ емін алған аналар/балалардың 200-ден аса жұбын зерттеу деректерінің негізінде, АИТВ емін алған аналары емшекпен қоректендіретін сәбилердің қан сарысуында ламивудин концентрациясы өте төмен (ана қаны сарысуындағы концентрациясынан <4 %) және емшек еміп жүрген сәбилер 24 апталық жасқа толғанда анықталмайтын деңгейлерге дейін біртіндеп төмендейді. Үш айға толмаған сәбилерде абакавир мен ламивудинді қолдану кезіндегі олардың қауіпсіздігі туралы деректер жоқ.

Зидовудин 200 мг дозада қабылданғанда оның ана сүтіндегі концентрациясы плазма сарысуындағы осындайға сәйкес болды.

Бұдан басқа, АИТВ жұқтырған әйелдерге АИТВ берілуінен сақтану үшін ешбір жағдайда да өз сәбилеріне емшек емізуге кеңес берілмейді.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Комбивир препаратының автокөлік басқару және техникамен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуіне арнайы зерттеу жүргізілмеген. Препараттың фармакологиялық қасиеттері осындай ықпалының төмен ықтималды екенін айғақтайды. Дегенмен де, пациенттің клиникалық жай-күйіне, сондай-ақ жағымсыз әсерлер сипатына көңіл бөлу керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: Комбивирдің артық дозалану жағдайлары жөнінде мәліметтер шектеулі. Ламивудин мен зидовудиннің жедел артық дозалану белгілері мен спецификалық симптомдары жоқ. Осындай жағдайлардың бірде-бірі өліммен аяқталмаған, ал барлық пациенттердің жағдайы қалыпқа түскен.

Емі: уыттану белгілерін дер мезгілінде анықтау үшін пациенттің жай-күйін бақылап отыру және стандартты демеуші ем жүргізу ұсынылады. Ламивудин диализ арқылы шығарылатындықтан, артық дозалану кезінде үздіксіз гемодиализ қолдануға болады. Гемодиализдің және перитонеальді диализдің зидовудинді организмнен шығару тиімділігі аз, бірақ оның метаболитінің (глюкуронидтің) элиминациясын жеделдетеді. Толығырақ ақпарат алу үшін компоненттердің әрқайсысын қолдану жөніндегі нұсқаулықты қарау қажет.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Қабықпен қапталған таблеткалар.

Поливинилхлоридтен жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблетка салынады. Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге пішінді ұяшықты 6 қаптамадан картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қабылдауға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

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

Қаптаушы

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

Тіркеу куәлігінің иесі

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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстандағы ГлаксоСмит Кляйн Экспорт Лтд өкілдігі
050059, Алматы қ., Фурманов к-сі, 273
Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96
Факс нөмірі: +7 727 258 28 90
Электронды пошта: kaz.med@gsk.com

Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты www.dari.kz сайтынан да қараңыз.