

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «13» апреля 2017 г.
№ N007768

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Зеффикс®**

Торговое название
Зеффикс®

Международное непатентованное название
Ламивудин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество - ламивудин 100 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмал
гликолят тип А, магния стеарат,
состав пленочной оболочки YS-1R-17307-A: гипромеллоза, титана диоксид (E171),
железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), макрогол 400, полисорбат
80.

Описание
Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, с гравировкой «GX CG5» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы. Ламивудин.
Код АТХ J05AF05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %, а среднее время (T_{max})

достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{\max}) - приблизительно 1 ч. При назначении препарата в терапевтических дозах, т.е. 100 мг один раз в сутки, C_{\max} составляет 1,1–1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации был 0,015–0,020 мкг/мл.

Прием ламивудина вместе с пищей удлиняет T_{\max} и снижает C_{\max} (до 47 %), при этом прием пищи не влияет на общую степень абсорбции ламивудина (на основании данных AUC). Таким образом, ламивудин может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Распределение

При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

Ламивудин проникает в центральную нервную систему и в спинномозговую жидкость. Через 2–4 ч после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в спинномозговой жидкости и сыворотке составляет приблизительно 0,12.

Метаболизм

Ламивудин преимущественно выводится почками в неизменном виде, незначительно метаболизируется в печени (5–10 %) и ограниченно связывается с белками плазмы.

Выведение

Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения составляет приблизительно от 5 до 7 ч. Большая часть ламивудина выделяется в неизменном виде с мочой посредством клубочковой фильтрации и активной секреции с помощью системы транспорта органических катионов. На долю почечного клиренса приходится около 70 % элиминации ламивудина.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика ламивудина у детей схожа с фармакокинетикой взрослых, однако, у детей клиренс ламивудина, скорректированного по весу, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя общей концентрации в плазме крови (AUC). Наиболее высокий клиренс ламивудина наблюдается у детей в возрасте 2 лет и снижается к 12 годам, когда его значения становятся подобными таковым у взрослых.

Рекомендованная доза для детей от 2 до 11 лет 3 мг/кг один раз в сутки (максимально до 100 мг в сутки) способна обеспечить сравнимую со взрослой дозой (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет немногочисленны.

Пожилые

У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина выше 50 мл/мин (см. *Способ применения и дозы*).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью выведение ламивудина из организма замедляется (пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать) (см. *Способ применения и дозы*).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью (не инфицированные ВИЧ инфекцией и вирусным гепатитом В) хорошо переносят ламивудин без каких-либо изменений в показателях лабораторных анализов или повышения профиля побочных явлений на

ламивудин. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина, если оно не сочетается с почечной недостаточностью.

Ограниченные данные у пациентов, перенесших трансплантацию печени, показывают, что нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ламивудина при отсутствии сопутствующего нарушения функции почек.

Беременность

У женщин на поздних стадиях беременности фармакокинетика ламивудина при приеме внутрь сходна с таковой у небеременных женщин.

Фармакодинамика

Препарат Зеффикс[®] является противовирусным препаратом, обладающим высокой активностью против вируса гепатита В (HBV).

Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой препарата и служит субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Внутриклеточный период полураспада ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет от 17 до 19 часов. Включение ламивудина трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. Препарат Зеффикс[®] не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК. Он также является слабым ингибитором α - и β -ДНК-полимераз млекопитающих. Препарат Зеффикс[®] не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках.

У препарата Зеффикс[®] не было выявлено существенных токсических эффектов на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК. Препарат Зеффикс[®] обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, не включается в ее цепочку и не ингибирует γ -полимеразу.

Клинический опыт

Опыт применения у пациентов с HBeAg позитивным компенсированным хроническим гепатитом В (ХГВ)

В контролируемых исследованиях 1-летняя терапия ламивудином показала значительное подавление репликации ДНК вируса гепатита В (34-57 % пациентов имели содержание ниже определяемого предела [определение раствора гибридизации Abbot Genostics, LLOD¹ < 1.6 пг/мл]), нормализацию уровня АЛТ (40-72 % пациентов), индуцирование HBeAg сероконверсии (потеря HBeAg и определение HBeAg с потерей ДНК вируса гепатита В [общепринятым анализом], 16-18 % пациентов), улучшение гистологии (32-52 % пациентов имели \geq 2-балльное снижение по индексу гистологической активности Кноделла (HAI)) и снижение прогрессирования фиброза (у 3-17 % пациентов) и цирроза печени.

При продолженном лечении ламивудином в течение еще 2 лет у пациентов, которые не достигли сероконверсии HBeAg в начальном 1-летнем контролируемом исследовании, было отмечено в дальнейшем уменьшение степени фиброза. У пациентов с YMDD² мутантным вирусом гепатита В у 41 из 82 пациентов (50 %) наблюдалось улучшение при воспалении печени, а у пациентов без мутации YMDD вируса гепатита В – улучшение наблюдалось у 40 из 56 (71 %). Уменьшение степени фиброза наблюдалось у 19 из 30 (63 %) пациентов без мутации YMDD и у 22 из 44 (50

¹ Нижний предел определяемости

² YMDD – тирозин-метионин-аспартат-аспартат

%) пациентов с мутацией YMDD. У пяти процентов (3 из 56) пациентов без YMDD мутации и у 13 % (у 11 из 82) пациентов с мутацией YMDD наблюдалось ухудшение при воспалении печени по сравнению с периодом до лечения. Прогрессирование до цирроза наблюдалась у 4 из 68 (6 %) пациентов с мутацией YMDD, тогда как ни у одного пациента без мутации не наблюдалось прогрессии до цирроза печени.

В исследовании расширенного лечения азиатских пациентов (NUCB3018) уровень сероконверсии HBeAg и уровень нормализации АЛТ к концу 5-летнего периода лечения составлял 48 % (28 из 58) и 47 % (15 из 32), соответственно. Частота сероконверсии HBeAg повышалась у пациентов с повышенным уровнем АЛТ: у 77 % пациентов (20 из 26) с изначальным уровнем АЛТ, превышающим верхний предел нормы [ВПН] в 2 раза и более ($\geq 2 \times \text{ULN}^3$), – зафиксирована сероконверсия. К концу 5 года у всех пациентов уровень ДНК вируса гепатита В снижался до неопределяемого значения или ниже уровня до лечения.

Дальнейшие результаты исследования статуса мутации YMDD представлены в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность по прошествии 5 лет по статусу YMDD (Азиатское исследование) NUCB3018

Субъекты, % (кол-во)		
статус YMDD мутации вируса гепатита В (HBV)	YMDD ¹	Нет YMDD ¹
НBeAg сероконверсия		
- все пациенты	38 (15/40)	72 (13 / 18)
- исходный АЛТ $\leq 1 \times \text{ULN}^2$	9 (1/11)	33 (2/6)
- исходный АЛТ $> 2 \times \text{ULN}$	60 (9/15)	100 (11/ 11)
Неопределяемый уровень ДНК HBV		
- исходный ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- неделя 260 ⁴		
отрицательный	8 (2/25)	0
положительный < исходного	92 (23/25)	100 (4/4)
положительный > исходного	0	0
Нормализация АЛТ		
-исходный		
нормальный	28 (11/40)	33 (6/18)
выше нормального	73 (29/40)	67 (12/18)
- неделя 260		
нормальный	46 (13/28)	50 (2/4)
выше нормального < исходного	21 (6/28)	0
выше нормального > исходного	32 (9/28)	50 (2/4)

¹ - пациенты, определенные как YMDD мутанты, имели значение ≥ 5 % YMDD мутаций HBV в любой временной точке в течение 5-летнего периода. Пациенты, категоризированные как не-мутанты YMDD, имели показатель > 95 % HBV широкого типа в любой временной точке в течение 5-летнего периода.

² - верхний предел нормы

³ - количественное определение раствора гибридизации Abbott Genostics (LLOD < 1,6 пг/мл)

⁴ - количественное определение по Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 мек/мл)

Сравнительные данные согласно YMDD статусу были также доступны для гистологической оценки, но только в течение трех лет. У пациентов с YMDD мутантным вирусом гепатита В – у 18 из 39 (46 %) наблюдалось улучшение

³ Upper limit of normal (верхний предел нормы)

некровоспалительной активности, а у 9 из 39 (23 %) ухудшение. У пациентов без мутации YMDD у 20 из 27 (у 74 %) отмечались улучшения некровоспалительной активности, а у 2 из 27 (7 %) ухудшение.

Последующие сероконверсия HBeAg, серологический ответ и клиническая ремиссия, в общем, длились и после приостановки приема ламивудина. Однако, после сероконверсии может возникнуть рецидив. В долгосрочном исследовании последующего наблюдения пациентов с предварительной сероконверсией и прекративших прием ламивудина, вирусологический рецидив встречался у 39 % субъектов. Поэтому после сероконверсии HBeAg пациенты должны проходить регулярное мониторинговое поддержание серологического и клинического ответов. У пациентов, у которых не поддерживался устойчивый серологический ответ, следует рассматривать повторное лечение или ламивудином, или альтернативным противовирусным средством для возобновления клинического контроля вирусного гепатита В.

Частота возникновения мутаций YMDD вируса гепатита В (HBV) и ее влияние на терапевтический ответ

Монотерапия ламивудином приводит к селекции мутаций YMDD вируса гепатита В приблизительно у 24 % пациентов после одного года терапии, увеличиваясь до 69% при последующей 5-летней терапии. Развитие мутантного YMDD вируса связано со снижением ответа на лечение у некоторых пациентов, что подтверждается увеличением уровня ДНК вируса гепатита В и повышением уровня АЛТ по сравнению с предыдущей терапией, прогрессированием признаков и симптомов гепатита и ухудшением результатов некровоспаления. Оптимальный терапевтический контроль пациентов с мутацией HBV еще не установлен.

В двойном слепом исследовании у пациентов с компенсированным ХГВ с мутацией YMDD HBV (UC20904) со сниженным вирусологическим и биохимическим ответом на ламивудин (n=95) дополнение адефовира дипивоксила в дозе 10 мг однократно в день наряду с продолжающимся приемом ламивудина в дозе 100 мг в течение 52 недель, привело к снижению медианы ДНК HBV до 4,6 log₁₀ копий/мл по сравнению с медианным повышением до 0,3 log₁₀ копий /мл у пациентов, получавших ламивудин в виде монотерапии. Нормализация уровней АЛТ наблюдалась у 31 % (14 из 45) пациентов, получавших комбинированную терапию по сравнению с 6 % (3 из 47 пациентов), получавших монотерапию ламивудином. Вирусная супрессия поддерживалась комбинированной терапией в течение второго года лечения до 104 недели у пациентов, имевших продолжавшееся улучшение вирусологического и биохимического ответов.

В ретроспективном исследовании на определение факторов, ассоциированных с прорывом цепи ДНК HBV, 159 HBeAg позитивных пациентов азиатского этноса получали лечение ламивудином и наблюдались в последующем в течение 30 месяцев. Имевшие уровень ДНК HBV выше 200 копий/мл на 6 месяце (24 неделе) терапии ламивудином имели 60 % шанс развития мутации YMDD, сопоставимой с 8 % тех пациентов, у кого уровень ДНК HBV был ниже 200 копий/мл на 24 неделе терапии ламивудином. Риск развития мутации YMDD составлял 63 % против 13 % с понижением 1000 копий/мл (NUCB3009 и NUCB3018).

Опыт применения у пациентов с декомпенсированным поражением печени

Плацебо контролируемые исследования сочтены как неприемлемые для пациентов с декомпенсацией функцией печени и не были приняты к рассмотрению. В неконтролируемых исследованиях, где ламивудин принимался до и в течение трансплантации, было продемонстрировано эффективное подавление ДНК вируса гепатита В и нормализация АЛТ. Если терапия ламивудином продолжалась после трансплантации, происходило снижение риска ре-инфицирования имплантата вирусом гепатита В, увеличивалась сероконверсия HBsAg и однолетний уровень выживания достигал 76-100 %.

Как и ожидалось, из-за сопутствующей иммунодепрессии, темп появления мутанта YMDD HBV после 52 недель лечения, были выше (36 %-64 %) у популяции с трансплантацией печени по сравнению с иммунокомпетентными пациентами ХГВ (14 %-32 %).

Сорок пациентов (серопозитивные и серонегативные по HBeAg) с декомпенсированным поражением печени либо с рецидивирующим вирусным гепатитом В после пересадки печени и мутацией YMDD, были включены в открытую группу исследования NUC20904. Дополнение дипивоксила адефовира в дозе 10 мг раз в день с продолжающимся приемом ламивудина в дозе 100 мг в течение 52 недель, привело к среднему уменьшению ДНК вируса гепатита В до 4,6 log₁₀ копий/мл. Улучшение функции печени было также замечено после одного года терапии. Эта степень супрессии вируса поддерживалась комбинированной терапией в течение второго года лечения до 104 недели, у большинства пациентов улучшились маркеры функции печени и продолжались наблюдаться признаки клинического улучшения.

Опыт пациентов СНВ с развитым фиброзом или циррозом печени

В плацебо контролируемом исследовании 651 пациента с клинически компенсированным хроническим гепатитом В и гистологически подтвержденным фиброзом или циррозом печени лечение ламивудином (средняя продолжительность 32 месяца) значительно уменьшало в целом скорость прогрессирования болезни (34/436 или 7,8 % для ламивудина против 38/215 или 17,7 % для плацебо, p=0,001), продемонстрировав значительное сокращение соотношения пациентов, имеющих повышенный индекс по шкале Чайльд-Пью (15/436 или 3,4 % против 19/215 или 8,8 %, p=0,023) или прогрессирующую гепатоцеллюлярную карциному (17/436 или 3,9 % против 16/215 или 7,4 %, p=0,047). Скорость развития болезни в группе ламивудина была выше у субъектов с обнаруженными мутациями YMDD ДНК HBV 1 (23/209 или 11 %) по сравнению с теми же, но без обнаруженной мутации YMDD ДНК HBV (11/221 или 5 %). Однако, прогрессия болезни у пациентов с YMDD в группе ламивудина было ниже, чем развитие болезни в группе плацебо (23/209 или 11 % против 38/214 или 18 %, соответственно). Подтвержденная HBeAg сероконверсия наблюдалась у 47 % (118/252) лечившихся ламивудином пациентов и у 93 % (320/345) получающих ламивудин пациентов ДНК вируса гепатита В стала отрицательной (VERSANT [версия I], определение вДНК. LLOD <0,7 Мэкв/мл) во время исследования.

Опыт у детей и подростков: ламивудин принимался детьми и подростками с компенсированным ХГВ в плацебо-контролируемом исследовании 286 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. Эта популяция первично состояла из детей с минимальной активностью гепатита В. Доза 3 мг/кг однократно в день (до максимальной 100 мг ежедневно) принималась детьми в возрасте 2-11 лет, а доза в 100 мг однократно в день

подростками в возрасте 12 лет и старше. Необходимость данной дозы далее должна быть обоснована. Различие в скорости сероконверсии HBeAg (HBeAg и потеря ДНК вируса гепатита В с обнаружением HBeAb) между плацебо и ламивудином не было статистически значимым в данной популяции (показатели через год составляли 13 % [12/95] для плацебо против 22 % [42/191] ламивудина, $p=0,057$). Уровень частоты мутации YMDD вируса гепатита В был подобен наблюдаемому уровню у взрослых в пределах от 19 % на 52 неделе до 45 % у пациентов, лечившихся непрерывно в течение 24 месяцев.

Показания к применению

- хронический компенсированный гепатит В у взрослых с доказанной вирусной репликацией, постоянно повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологическим подтверждением активного печеночного воспаления и/или фиброза. Начало лечения препаратом Зеффикс® должно рассматриваться только в случае, когда применение другого противовирусного средства с высоким генетическим барьером не доступно или не приемлемо (см. *Фармакодинамика*).
- хронический декомпенсированный гепатит В у взрослых в комбинации со вторым препаратом без перекрестной резистентности к ламивудину (см. *Способ применения и дозы*).

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Зеффикс® должна инициироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита В.

Состояние пациента должно контролироваться на протяжении всего курса лечения. Отмена препарата может рассматриваться у иммунокомпетентных пациентов в случае сероконверсии HBeAg и/или HBsAg, а также в случае неэффективности лечения, подтвержденной рецидивирующими признаками гепатита.

В случае отмены препарата Зеффикс® пациенты должны периодически наблюдаться на предмет рецидива гепатита (см. *Особые указания*).

Отмена лечения препаратом Зеффикс® не рекомендуется у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени. Данные о продолжительности сероконверсии после прекращения лечения ограничены.

Препарат Зеффикс® назначается в соответствии с официальными рекомендациями.

Препарат Зеффикс® принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Если пациент не может принимать таблетированные формы, рекомендуется Зеффикс® в виде раствора для приема внутрь.

Взрослые

Рекомендуемая дозировка составляет 100 мг один раз в сутки.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени Зеффикс® должен приниматься в комбинации со вторым средством без перекрестной резистентности к ламивудину для снижения риска резистентности и для достижения быстрой вирусной супрессии.

Продолжительность лечения: оптимальная продолжительность лечения не установлена.

- У пациентов с HBeAg позитивным хроническим гепатитом В (ХГВ) без цирроза, лечение должно продолжаться в течение не менее 6-12 месяцев после HBeAg сероконверсии (исчезновение HBeAg и ДНК вируса гепатита В, с обнаружением

HBeAb), чтобы ограничить риск вирусологического рецидива, или до сероконверсии HBsAg, или потери эффективности (см. *Фармакодинамика*). Сывороточный уровень АЛТ, уровень ДНК вируса гепатита В должны мониторироваться регулярно после прекращения лечения для определения какого-либо позднего вирусологического рецидива.

- У пациентов с отрицательным HBeAg CHB (предварительные основные мутации) без цирроза, лечение должно быть начато минимум до сероконверсии HBeAg или потери эффективности. При пролонгации лечения рекомендуется проводить регулярную переоценку для подтверждения того, что выбранное лечение следует продолжать и оно подходит пациенту.

- У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом и у реципиентов пересаженной печени, прекращение лечения не рекомендуется.

Если прием Зеффикс® прекращается, пациенты должны периодически проверяться для доказательств текущего гепатита.

Клиническая резистентность

У пациентов с серопозитивным HBeAg или серонегативным HBeAg ХГВ, развитие YMDD (аспартат аспартата метионина тирозина) мутации вируса гепатита В (HBV) может привести к снижению терапевтического ответа на ламивудин, выражающимся повышением уровня ДНК вируса гепатита В и уровня АЛТ по сравнению с уровнями до лечения. Чтобы снизить риск развития резистентности у пациентов, получающих ламивудин в качестве монотерапии, следует продумать изменение схемы лечения, если ДНК вируса гепатита В сыворотки остается обнаруживаемым на момент или после 24 недель лечения. У пациентов с YMDD мутацией вируса гепатита В, следует рассмотреть добавление альтернативного средства без перекрестной резистентности ламивудину.

Особые популяции пациентов

Почечная недостаточность

Экспозиция ламивудина в сыворотке (AUC) увеличивается при ухудшении почечной недостаточности от средней до тяжелой степени тяжести.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата следует снижать. Если требуется доза меньше 100 мг в сутки, следует применять препарат Зеффикс® в виде раствора для приема внутрь (см. таблицу 2)

Таблица 2: Дозировка препарата Зеффикс® у пациентов со сниженным почечным клиренсом.

Клиренс креатинина, мл/мин	Первая доза Зеффикс®, раствора для приема внутрь*	Поддерживающая доза, 1 раз в день
от 30 до <50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
от 15 до <30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
от 5 до < 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

*Зеффикс® раствор для приема внутрь, содержащий 5 мг ламивудина

Данные о пациентах, находящихся на гемодиализе (сеансы диализа 2–3 раза в неделю продолжительностью 4 часа и менее) показывают, что после первоначального снижения дозы препарата Зеффикс® в соответствии с клиренсом креатинина, в дальнейшем на протяжении всего периода гемодиализа дополнительной коррекции дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью, включая терминальную стадию в ожидании трансплантации, показывают, что ламивудин фармакокинетически не существенно влияет на функции печени.

При печеночной недостаточности, не требуется коррекции дозы ламивудина, если она не сопровождается почечной недостаточностью.

Пожилые

У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного влияния на выведение ламивудина, за исключением пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Зеффикс® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Доступные в настоящее время данные, описанные в разделе фармакокинетика и фармакодинамика, не следует рассматривать в качестве рекомендаций по дозировке.

Побочные действия

В клинических исследованиях была выявлена хорошая переносимость ламивудина у пациентов с хроническим гепатитом В. Отклонения лабораторных показателей были сопоставимы с данными, полученными при назначении плацебо (за исключением повышения АЛТ и креатинфосфокиназы). Наиболее часто встречающимися побочными реакциями были недомогание и утомляемость, инфекции респираторного тракта, головная боль, боль и дискомфорт в животе, тошнота, рвота и диарея.

<i>Нарушения со стороны ЦНС</i>	
<i>- часто</i>	недомогание и утомляемость, головная боль
<i>Инфекции</i>	
<i>- часто</i>	инфекции респираторного тракта
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
<i>- часто</i>	боль и дискомфорт в животе тошнота, рвота, диарея
<i>Нарушения гепатобилиарной системы</i>	
<i>- очень часто</i>	повышение АЛТ
Обострения гепатита, первично определяемого по подъему сывороточного АЛТ, наблюдались при лечении ламивудином и последующем его прекращении. Большинство случаев проходили самопроизвольно, очень редко наблюдались и фатальные исходы	
<i>- часто</i>	повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК)
<i>Нарушения крови и поражения лимфатических узлов</i>	
<i>- неизвестно</i>	тромбоцитопения
<i>Нарушение метаболизма и расстройств питания</i>	
<i>- очень редко</i>	молочнокислый ацидоз

<i>Нарушения иммунной системы</i>	
<i>- редко</i>	ангионевротический отек
<i>Нарушения кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	
<i>- часто</i>	сыпь, краснота
<i>нарушения скелетно-мышечной и соединительной тканей</i>	
<i>- часто</i>	мышечные нарушения, включая миалгию и судороги
<i>- неизвестно</i>	рабдомиолиз

Особые популяции пациентов

Отмечались случаи панкреатита и периферической нейропатии (парестезии), но связь их с приемом препарата Зеффикс® не установлена; не было выявлено разницы в количественном соотношении данных побочных эффектов между пациентами с хроническим гепатитом, получавшими ламивудин, и пациентами, принимавшими плацебо.

Сообщения о возможных побочных действиях

Имеются отдельные сообщения о таких же побочных эффектах у пациентов с ВГВ при развитии декомпенсированной печеночной недостаточности, однако, нет данных, подтверждающих связь этих осложнений с приемом препарата Зеффикс®.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к ламивудину или к любому другому компоненту препарата
- в комбинации с кладрибином
- I триместр беременности
- детский и подростковый возраст до 18 лет

С осторожностью следует применять при почечной недостаточности, панкреатите (в т.ч. в анамнезе), периферической нейропатии, беременности (II–III триместр), в период лактации.

Лекарственные взаимодействия

Степень метаболических взаимодействий препарата Зеффикс® невелика в связи с его ограниченным метаболизмом и связью с белками плазмы, а также практически полным выведением препарата почками в неизменном виде.

Ламивудин выводится в основном путем активной почечной секреции через систему транспорта органических катионов, таким образом, следует учитывать возможность взаимодействия препарата Зеффикс® с препаратами, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция через систему транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся из организма с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с препаратом Зеффикс®. Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) повышает концентрацию ламивудина в плазме крови приблизительно на 40%. Ламивудин не оказывает влияния на фармакокинетику

триметоприма/сульфаметоксазола. При отсутствии почечной недостаточности нет необходимости в снижении дозы препарата Зеффикс®.

При одновременном применении препарата Зеффикс® и зидовудина наблюдается увеличение C_{max} зидовудина (на 28 %), при этом AUC существенно не изменяется. Зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику ламивудина.

Фармакокинетического взаимодействия при сочетании препарата Зеффикс® с α -интерфероном, а также с иммунодепрессантами (например, с циклоспорином А), не наблюдается, однако формальных исследований по данному взаимодействию проведено не было.

При одновременном назначении препарата Зеффикс® и зальцитабина/эмтрицитабина первый может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование последних, в связи с чем данные комбинации не рекомендуются.

Эмтрицитабин

Из-за сходства препарат Зеффикс® не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин. Более того, препарат Зеффикс® не следует принимать с другими лекарственными средствами, содержащими ламивудин (см. раздел 4.4).

Кладрибин

In vitro, ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, которое ведет к потенциальному риску потери эффективности кладрибина в случае комбинации в клинических условиях. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия ламивудин с кладрибином.

Особые указания

Обострение гепатита

Обострение во время лечения

Спонтанные обострения при хроническом гепатите В являются довольно распространенным явлением и характеризуются кратковременными повышениями АЛТ в сыворотке крови. После начала противовирусной терапии, АЛТ в сыворотке крови может увеличиться у некоторых пациентов, тогда как уровень ДНК HBV в сыворотке крови снижается. У пациентов с компенсированным заболеванием печени, подобное увеличение уровня АЛТ в сыворотке крови, как правило, не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или признаками печеночной декомпенсации. Вирусная субпопуляция HBV с пониженной чувствительностью к ламивудину (YMDD-мутация HBV) была определена во время расширенной терапии. У некоторых пациентов развитие YMDD-мутации HBV может привести к обострению гепатита; в первую очередь обнаружено повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и повторное возникновение ДНК HBV (см. раздел *Способ применения и дозы*). У пациентов с YMDD-мутацией HBV следует рассмотреть добавление второго агента без перекрестной устойчивости к ламивудину (см. раздел *Фармакодинамика*).

Обострение после прекращения лечения

Обострение гепатита наблюдается у пациентов, которые прекратили лечение гепатита, у которых, как правило, обнаруживаются повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и повторное возникновение ДНК HBV. В контролируемых исследованиях III фазы с неактивным лечением наблюдения, дополнительно, заболеваемость после лечения повышенного уровня АЛТ (основание больше, чем в 3 раза) было выше у пациентов,

получавших ламивудин (21 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (8 %). Однако, доля пациентов, получавших последующее лечение, связанное с повышением билирубина, понизилась и стала одинаковой в обеих группах (см. Таблицу 3 в разделе *Фармакодинамика*). Для пациентов, получавших ламивудин, повышение АЛТ в последующем лечении, в основном произошло на 8-12 неделе последующего лечения. Большинство событий было самоограничивающееся, однако наблюдалось несколько смертельных исходов. В случае прекращения приема препарата Зеффикс[®], клинически показано, что пациенты периодически должны проходить клинический мониторинг и функциональные тесты печени (уровень АЛТ и билирубина) через анализ сыворотки крови, по меньшей мере, 4 месяца.

Обострение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Реципиенты трансплантата и пациенты с декомпенсированным циррозом подвержены высокому риску активной вирусной репликации. В связи с маргинальной функцией печени у данных пациентов, возобновление гепатита после прекращения приема ламивудина или на фоне снижения его эффективности может вызвать серьезные, и даже смертельные декомпенсации во время лечения. Такие пациенты должны быть под мониторингом клинических, вирусологических и серологических показателей, связанных с гепатитом В, функцией печени и почек, и противовирусного ответа во время лечения (по меньшей мере, каждый месяц), даже если лечение было прекращено по любой причине, по крайней мере, 6 месяцев после лечения. Лабораторные показатели для мониторинга должны включать (как минимум) АЛТ в сыворотке крови, билирубин, альбумин, азот мочевины крови, креатинин и вирусологический статус: антиген/антитело HBV и концентрации ДНК HBV в сыворотке крови, по возможности. Пациентов, испытывающие признаки печеночной недостаточности во время или после лечения, следует контролировать чаще, по мере необходимости.

Для пациентов, представляющие доказательства о рецидивном гепатите после лечения, данные о преимуществах повторного лечения ламивудином недостаточны.

Митохондриальная дисфункция

In vitro и in vivo отмечено, что нуклеозиды и аналоги нуклеотида вызывают разную степень митохондриального повреждения. Отмечены случаи митохондриальной дисфункции у младенцев, подверженных in utero и/или после родов воздействию аналогов нуклеозида. Главными отмеченными побочными явлениями были гематологические расстройства (анемия, нейтропения), метаболические расстройства (гиперлипаземия). Отмечены некоторые неврологические нарушения с поздним началом (гипертония, судороги, аномальное поведение). Неврологические нарушения могут быть временными или постоянными. Любой ребенок, подверженный in utero воздействию нуклеозидов и аналогов нуклеозидов, должны подвергаться клиническому и лабораторному наблюдению и должны быть полностью обследованы на наличие возможной митохондриальной дисфункции в случае соответствующих признаков или симптомов.

Дельта-гепатит и гепатит С

Эффективность ламивудина у пациентов, ко-инфицированных гепатитом дельта или гепатитом С не установлено, поэтому препарат следует принимать с осторожностью.

Иммunosupрессивная терапия

Данные об использовании ламивудина у HBeAg отрицательных (прикорневая мутация) пациентов и у пациентов, получавших одновременно иммуносупрессивный

режим лечения, в том числе химиотерапию при раке, ограничены. У данных пациентов ламивудин следует принимать с осторожностью.

Мониторинг

Во время лечения препаратом Зеффикс® пациенты должны быть регулярно обследованы. Уровень АЛТ в сыворотке крови и ДНК HBV следует проверять с 3 месячным интервалом, у пациентов с положительным HBeAg уровень HBeAg следует проверять каждые 6 месяцев.

Ко-инфицированные ВИЧ

Для лечения пациентов, ко-инфицированных ВИЧ и получающих в настоящее время, или планируют получить лечение с ламивудином или комбинацию ламивудин-зидовудин, доза ламивудина, предписанная для лечения ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг/два раза в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами) должна быть сохранена. Для пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, не нуждающихся в антиретровирусной терапии, существует риск мутации ВИЧ при использовании только ламивудин для лечения хронического гепатита В.

Передача гепатита В

Информация о передаче вируса гепатита В от матери плоду у беременных женщин, получающих лечение с ламивудином, отсутствует. При стандартных рекомендуемых процедурах для лечения вируса гепатита В иммунизации детей необходима.

Пациенты должны быть осведомлены об отсутствии доказательств того, что лечение с ламивудином уменьшает риск передачи вируса гепатита В другим, поэтому необходимо продолжать принимать соответствующие меры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Зеффикс® не следует принимать вместе с другими лекарственными препаратами, содержащие ламивудин или эмтрицитабин (см.раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Сочетание ламивудина с кладрибином не рекомендуется (см.раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Фертильность

Имеющиеся данные не выявили какого-либо влияния ламивудина на мужскую или женскую фертильность.

Беременность

В Реестре случаев приема антиретровирусных препаратов беременными, безопасность применения Ламивудина была оценена более, чем у 11000 женщин, принимавших препарат во время беременности и в послеродовой период.

Менее, чем 1 % этих женщин получали Ламивудин для терапии Вирусного гепатита В, в то время как большинство женщин принимали высокие дозы Ламивудина для лечения ВИЧ-инфекции, в т.ч. в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Описанные в Реестре случаи приема антиретровирусных препаратов беременными, не показывали повышение риска серьезных врожденных пороков после приема Ламивудина по сравнению с фоновой терапией.

Однако, ввиду отсутствия адекватных клинических испытаний у беременных женщин, безопасное использование Ламивудина не установлено.

Ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке крови новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке крови матери и в крови из пуповины.

Не рекомендуется назначать препарат Зеффикс® в первом триместре беременности. Применение препарата Зеффикс® во втором и третьем триместре беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Если беременность наступила во время лечения препаратом Зеффикс®, то следует иметь в виду, что после отмены препарата может развиться обострение гепатита В.

Период лактации

Основываясь на парах более чем 200 матерей с детьми, получавших лечение при ВИЧ, концентрация Ламивудина в сыворотке крови при грудном вскармливании, была очень низкой (менее 4 % сывороточных концентраций матерей) и постепенно снижалась при грудном вскармливании младенцев достигших 24 недель. Очень низкое количество ламивудина попадает при грудном вскармливании, и поэтому, скорее всего, приведет к экспозиции, оказывающих неоптимальный противовирусное эффект. Гепатит у матерей не является противопоказанием к грудному вскармливанию, если новорожденный адекватно регулирует предупреждение гепатита В с рождения, а так же нет доказательств, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке приводит к побочным реакциям у грудных младенцев.

Таким образом, грудное вскармливание может рассматриваться у кормящих матерей, получающих ламивудин только в том случае, если ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода.

Решение об отмене кормления или отмене лечения следует принимать исходя из оценки пользы кормления ребенка и пользы от терапии кормящей матери.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и другими потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата (недомогание и усталость) следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: данные по острой передозировке у людей ограничены. Специфических симптомов и признаков передозировки нет.

Лечение: рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Для выведения препарата Зеффикс® возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из двойной фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не принимать препарат по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
(189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland)

Упаковщик

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
(189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland)

Владелец регистрационного удостоверения

Глаксо Груп Лимитед, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom)

Зеффикс является зарегистрированным товарным знаком компании «ViiV Healthcare UK Limited».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную версию инструкции по медицинскому применению также смотрите на сайте www.dari.kz