

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПН/0416/01-060916

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗЕФФИКС® / ZEFFIX®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Зеффикс® / Zeffix®.

Международное непатентованное или химическое наименование:
ламивудин / lamivudine.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

Наименование компонентов	Количество, мг
<u>Действующее вещество</u>	
Ламивудин	100,0
<u>Вспомогательные вещества</u>	
Целлюлоза микрокристаллическая	116,55
Карбоксиметилкрахмал натрия тип А	6,75
Магния стеарат	1,70
<u>Пленочная оболочка</u>	
Опадрай желто-коричневый	5,6

Состав пленочной оболочки:

Цвет	Наименование компонентов	Количество, % м/м
Опадрай желто-коричневый	Гипромеллоза	70,0
	Титана диоксид	16,3
	Железа оксид красный	0,5
	Железа оксид желтый	4,2
	Макрогол 400	8,0
	Полисорбат 80	1,0

ОПИСАНИЕ

Желтовато-коричневого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой таблетки, с выгравированной с одной стороны таблетки надписью «GX CG5».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство.

Код АТХ: J05AF05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ламивудин является противовирусным препаратом, обладающим высокой активностью в отношении вируса гепатита В (ВГ В), доказанной на протестированных клеточных линиях и при экспериментальном заражении животных.

Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой исходного соединения. *In vitro* внутриклеточный период полураспада ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК.

Ламивудина трифосфат не оказывает влияние на нормальный клеточный метаболизм дезоксинуклеотидов. Он также является слабым ингибитором α - и β -ДНК-полимераз млекопитающих. Кроме того, ламивудина трифосфат не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках млекопитающих. В исследованиях по определению возможного влияния на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК, у ламивудина не было выявлено значимых токсических эффектов. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, ненадолго включается в ее цепочку и не ингибирует γ -полимеразу митохондриальной ДНК.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80–85 %. При приеме внутрь среднее время ($T_{\max}$) достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ($C_{\max}$) составляет приблизительно 1 ч. При назначении препарата в терапевтических дозах, то есть 100 мг 1 раз в сутки, $C_{\max}$ составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации был 0,015–0,20 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 всасывания ламивудина, рассчитанную на

основании AUC (фармакокинетической кривой «концентрация-время»). Таким образом, ламивудин можно принимать независимо 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.

Ограниченные данные показали, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и достигает спинномозговой жидкости. Через 2–4 ч после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12.

Метаболизм

Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма препарата в печени (5–10 %) и незначительной степени связывания с белками плазмы крови.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина, скорректированный в зависимости от массы тела, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя AUC у детей. Наиболее высокий клиренс ламивудина наблюдается у детей в возрасте 2 лет и снижается к 12 годам, когда его значения становятся подобными таковым у взрослых. Равновесная AUC ламивудина была сопоставима у детей при его применении в дозе 3 мг/кг 1 раз в сутки и у взрослых при приеме 100 мг/сутки.

Рекомендованная доза ламивудина для детей от 2 до 11 лет, составляющая 3 мг/кг 1 раз в сутки (максимально до 100 мг 1 раз в сутки), способна обеспечить сравнимую со взрослой дозой (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет ограничены.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного клинического влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина меньше чем 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования показали, что у пациентов с почечной недостаточностью нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина из организма. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать.

Пациенты с нарушением функции печени

По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированные ВИЧ и ВГ В) установлено, что ламивудин хорошо переносится данной категорией пациентов, не вызывая изменений лабораторных показателей или профиля нежелательных реакций ламивудина. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина. Ограниченные данные о пациентах, которым была проведена трансплантация печени, демонстрируют, что нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику ламивудина, если только не сочетается с почечной недостаточностью.

Беременные

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Зеффикс® показан для лечения хронического гепатита В у взрослых с:

- компенсированным заболеванием печени с признаками активной репликации вируса, постоянным повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологическими признаками активного воспалительного процесса в печени и/или фиброза. Возможность начала лечения ламивудином следует рассматривать только в случае, если применение альтернативного противовирусного средства с более высоким генетическим барьером недоступно или противопоказано;

- декомпенсированным заболеванием печени в комбинации со вторым препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ламивудину или к любому другому компоненту препарата;
- пациенты с нарушением функции почек, с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин;
- детский возраст до 18 лет (для данной лекарственной формы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

В исследованиях репродуктивной функции у животных не было выявлено влияния на фертильность самцов или самок.

Беременность

Большое количество данных, полученных у беременных женщин (более 1000 женщин, получавших препарат), свидетельствуют об отсутствии токсичности, связанной с врожденными пороками. Препарат Зеффикс® можно применять во время беременности при наличии клинических показаний. Если беременность наступила во время лечения препаратом Зеффикс®, то следует иметь в виду, что после отмены препарата Зеффикс® может развиваться обострение гепатита.

Период грудного вскармливания

На основе данных, полученных более чем от 200 пар мать-ребенок, получавших лечение по поводу ВИЧ-инфекции, сывороточная концентрация ламивудина у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых получали лечение по поводу ВИЧ-инфекции, очень низкая (менее 4 % от сывороточной концентрации матери) и постепенно снижается до уровня, не поддающегося обнаружению, по достижении возраста 24 недель. Общее количество ламивудина, которое принимает ребенок через грудное молоко, очень мало и, таким образом, может привести к экспозиции, не оказывающей оптимального противовирусного эффекта. Наличие гепатита В у матери не является противопоказанием к грудному вскармливанию ребенка, если у новорожденного существует адекватная профилактика гепатита В при рождении, и нет никаких доказательств того, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке приводит к развитию побочных действий у детей, находящихся на грудном вскармливании. Таким образом, возможность грудного вскармливания можно рассматривать у матерей, получающих Зеффикс® для лечения ВГВ,

принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. В тех случаях, когда передача ВГВ от матери ребенку произошла, несмотря на адекватную профилактику, следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания для снижения риска возникновения мутаций резистентности к ламивудину у новорожденного.

Митохондриальная дисфункция

Было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов вызывают повреждение митохондрий различной степени. Имеются сообщения о дисфункции митохондрий у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Зеффикс® следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Во время лечения препаратом Зеффикс® врач должен контролировать соблюдение пациентом режима дозирования и схемы терапии.

Препарат Зеффикс® следует принимать в соответствии с имеющимися официальными рекомендациями.

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Зеффикс® составляет 100 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени следует всегда применять Зеффикс® в комбинации со вторым препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину, для снижения риска резистентности и достижения быстрого подавления вируса.

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность лечения не установлена.

- У пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В (ХГВ) без цирроза печени лечение следует проводить в течение, по крайней мере, 6–12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBeAg (исчезновение ДНК HBeAg и HBV с выявлением HBeAb) для ограничения риска рецидива виремии или до сероконверсии HBsAg или снижения эффективности. Необходимо регулярно контролировать сывороточную активность АЛТ и ДНК ВГВ после прекращения лечения для выявления позднего рецидива виремии.

- У пациентов с HBeAg-отрицательным ХГВ (мутация в предъядерном участке) без цирроза печени лечение следует проводить, по крайней мере, до сероконверсии HBs или признаков снижения эффективности. При продолжительном лечении

рекомендуется проводить регулярную оценку для подтверждения целесообразности продолжения выбранного лечения для пациента.

- У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом печени и у пациентов с трансплантатом печени не рекомендуется прекращать лечение. В случае прекращения приема препарата Зеффикс® необходимо проводить периодическое наблюдение пациентов на предмет признаков рецидива гепатита.

Клиническая резистентность

У пациентов с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным ХГВ развитие YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантного варианта ВГВ может привести к снижению терапевтического ответа на препарат Зеффикс®, о чем свидетельствует повышение ДНК ВГВ и активности АЛТ по сравнению с показателями до начала лечения. Для того, чтобы снизить риск возникновения резистентности у пациентов, получающих монотерапию препаратом Зеффикс®, следует рассмотреть вопрос об изменении терапии в случае, если содержание ДНК ВГВ в сыворотке крови сохраняется на определяемом уровне в течение 24 недель лечения или более. У пациентов с YMDD мутантным вариантом ВГВ следует рассмотреть возможность добавления альтернативного препарата без перекрестной резистентности к ламивудину. Для лечения пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получающих в настоящее время или планирующих начать лечение препаратом Зеффикс® или комбинацией ламивудина и зидовудина, следует поддерживать дозу ламивудина, назначенную для лечения ВИЧ-инфекции (как правило, 150 мг два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат в данной лекарственной форме противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные, полученные у пациентов с нарушением функции печени, в том числе, у пациентов с терминальной печеночной недостаточностью, ожидающих пересадку печени, показывают, что фармакокинетика ламивудина при нарушении функции печени существенно не изменяется. Основываясь на этих данных, при печеночной недостаточности, если она не сопровождается почечной недостаточностью, не требуется коррекции дозы препарата Зеффикс®.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста обычное возрастное снижение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию ламивудина, за исключением пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Зеффикс® у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным клинических исследований, проведенных с участием пациентов с хроническим гепатитом В, терапия препаратом Зеффикс® переносится хорошо. Частота встречаемости нежелательных реакций и изменений лабораторных показателей (за исключением повышения активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК)) сходна при применении препарата Зеффикс® и плацебо. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями являются общее недомогание и быстрая утомляемость, боль и дискомфорт в горле, инфекции дыхательных путей, головная боль, дискомфорт и боль в животе, тошнота, рвота и диарея.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи).

Частота встречаемости нежелательных реакций устанавливается для большей части событий, соответствующие данные для расчета частоты возникновения недоступны. Очень часто и часто встречающиеся нежелательные реакции определяли по данным клинических исследований, фоновая частота встречаемости в группе плацебо не учитывалась при расчетах. Нежелательные реакции при применении препарата, выявленные в ходе пострегистрационных исследований, классифицировались как редко или очень редко встречающиеся.

Частота встречаемости нежелательных реакций, выявленных в клинических исследованиях

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности ферментов (АЛТ), что более характерно для пациентов после окончания курса лечения ламивудином, чем для пациентов группы плацебо. Однако в контролируемых исследованиях с участием пациентов с компенсированной функцией печени, получающих ламивудин или плацебо, не обнаружено значимого различия по частоте повышения активности АЛТ, в сочетании с повышением концентрации билирубина и/или с признаками печеночной недостаточности. Не выявлено, связано ли обострение хронического гепатита С с терапией ламивудином или предшествующим основным заболеванием.

Были зарегистрированы случаи обострения гепатита, выявляемые преимущественно по повышению сывороточной активности АЛТ, во время и после прекращения лечения ламивудином. Большинство явлений разрешалось без лечения, однако, в очень редких случаях, наблюдались случаи со смертельным исходом.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: повышение активности ферментов (КФК).

Аллергические реакции

Часто: кожная сыпь, кожный зуд.

Данные пострегистрационных исследований

В дополнение к нежелательным реакциям, установленным в ходе клинических исследований, при пострегистрационном применении препарата Зеффикс® выявлены следующие нежелательные реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: мышечные нарушения, включая миалгию и спазмы.

Очень редко: рабдомиолиз.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались случаи развития панкреатита и периферической нейропатии (или парестезии), однако связь этих осложнений с терапией ламивудином не доказана. Не было выявлено значительного различия по частоте встречаемости этих осложнений в группах пациентов с хроническим гепатитом В, принимавших препарат Зеффикс® или плацебо.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинированную терапию аналогами нуклеозидов, отмечались случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Имеются отдельные сообщения о таких же нежелательных реакциях у пациентов с гепатитом В с декомпенсированной печеночной недостаточностью, однако нет данных, подтверждающих связь этих осложнений с приемом препарата Зеффикс®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Экспериментальные исследования на животных показали, что очень высокие дозы ламивудина не оказывают токсического действия. Имеются ограниченные данные об отдаленных последствиях приема высоких доз ламивудина у людей. Тем не менее, смертельных исходов не отмечалось, состояние всех пациентов нормализовалось. Специфических признаков и симптомов передозировки ламивудина в этих случаях выявлено не было.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, для лечения передозировки препарата возможно проведение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования межлекарственных взаимодействий выполнялись только у взрослых пациентов. Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма ламивудина, незначительной степени связывания с белками плазмы крови и выведения препарата преимущественно почками в неизменном виде. Большая часть ламивудина выводится путем активной секреции (система транспорта органических катионов). Следует учитывать возможность взаимодействия с другими одновременно применяемыми препаратами, в особенности с теми, основным механизмом выведения которых является активная почечная секреция с помощью системы транспорта органических катионов, например, с триметопримом. Другие препараты (в частности, ранитидин и циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином.

Препараты, которые выводятся преимущественно посредством активного транспорта органических анионов или путем клубочковой фильтрации, по всей видимости, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином.

Триметоприм + сульфаметоксазол: одновременное применение триметоприма + сульфаметоксазола в дозе 160 мг + 800 мг приводит к увеличению экспозиции ламивудина примерно на 40 %. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола. Однако при отсутствии почечной недостаточности отсутствует необходимость в снижении дозы ламивудина.

Зидовудин: при одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдалось умеренное (на 28 %) увеличение $C_{\max}$ зидовудина, однако AUC существенно не изменялась. Зидовудин не влиял на фармакокинетику ламивудина.

Интерферон-альфа: не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия ламивудина с интерфероном-альфа при одновременном применении этих препаратов. У пациентов, одновременно получавших ламивудин и иммунодепрессанты (например, циклоспорин А), клинически значимые неблагоприятные взаимодействия не отмечались, однако специальных исследований взаимодействий не проводилось.

Эмтрицитабин: при одновременном приеме ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Поэтому эмтрицитабин не должен одновременно применяться с ламивудином. Кроме того, препарат Зеффикс® не должен одновременно применяться с другими препаратами, содержащими ламивудин.

Кладрибин: *in vitro* ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что приводит к потенциальному риску потери эффективности кладрибина при одновременном применении в клинических условиях. Некоторые клинические данные подтверждают возможность взаимодействия ламивудина и кладрибина. Поэтому одновременно применять ламивудин и кладрибин не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В начале и по мере продолжения лечения препаратом Зеффикс® состояние пациента должен регулярно контролировать врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита В. У пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек AUC повышается по причине сниженного почечного клиренса, поэтому при лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин не следует применять препарат Зеффикс®.

Обострение гепатита В

Обострение на фоне терапии

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются транзиторным увеличением активности АЛТ в сыворотке крови. После начала противовирусной терапии у некоторых пациентов в сыворотке крови может увеличиться активность АЛТ при снижении концентрации ДНК ВГВ. У пациентов с компенсированным заболеванием печени такое увеличение активности АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или признаками декомпенсации гепатита.

При проведении длительной терапии были выявлены вирусные субпопуляции ВГВ с пониженной чувствительностью к ламивудину (ВГВ с мутацией YMDD). У некоторых пациентов появление ВГВ с мутацией YMDD может привести к обострению гепатита, преимущественно определяемого по повышению активности АЛТ в сыворотке крови и повторному появлению ДНК ВГВ. У пациентов с мутацией YMDD ВГВ следует рассмотреть возможность перехода на или добавления альтернативного препарата при отсутствии перекрестной резистентности к ламивудину на основании терапевтических руководств.

Обострение после прекращения терапии

Острое обострение гепатита, обычно определяемое по повышению активности АЛТ в сыворотке крови и повторному появлению ДНК ВГВ, было отмечено у пациентов, прекративших терапию гепатита В. В контролируемых исследованиях фазы III с периодом наблюдения без активной терапии частота повышения активности АЛТ после прекращения терапии (более чем в 3 раза от исходного значения) была выше у получавших ламивудин пациентов (21 %) по сравнению с получавшими плацебо пациентами (8 %). Однако доля пациентов с повышением активности АЛТ после прекращения терапии в сочетании с повышением концентрации билирубина была низкой и одинаковой в обеих группах лечения. У получавших ламивудин пациентов большинство случаев повышения активности АЛТ после прекращения терапии произошло в период между 8 и 12 недель после прекращения терапии. Большинство явлений разрешилось, однако было отмечено несколько случаев со смертельным исходом. При прекращении терапии препаратом Зеффикс® следует проводить периодический мониторинг пациентов с оценкой клинических признаков и функциональных проб печени (активность АЛТ и концентрация билирубина в сыворотке крови) в течение как минимум четырех месяцев и далее по клиническим показаниям.

Обострение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

У пациентов после трансплантации и пациентов с декомпенсированным циррозом печени повышен риск активной репликации вируса. В связи с минимальной функцией печени у этих пациентов повторная активация гепатита при прекращении терапии препаратом Зеффикс® или потере эффективности во время терапии может привести к тяжелой декомпенсации или даже декомпенсации с летальным исходом. У этих пациентов следует проводить мониторинг в отношении клинических, вирусологических и серологических параметров, связанных с гепатитом В, функции печени и почек и противовирусного ответа во время терапии (как минимум, каждый месяц) и, в случае прекращения терапии по какой-либо причине, в течение, как минимум, 6 месяцев после прекращения терапии. Контролируемые лабораторные параметры должны включать (как минимум) активность АЛТ в сыворотке крови, концентрации билирубина, альбумина, азот мочевины крови, креатинин и вирусологический статус: ВГВ антигены/антитела и концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови при возможности. У пациентов с признаками недостаточности печени во время или после проведения терапии мониторинг следует проводить чаще, в зависимости от ситуации. Данных о положительном эффекте повторного проведения терапии препаратом Зеффикс® у пациентов с признаками рецидивирующего гепатита после проведения терапии недостаточно.

Хронический гепатит В с дельта агентом или гепатит С

Эффективность препарата Зеффикс® у пациентов с сопутствующей инфекцией хронического гепатита В с дельта агентом или гепатита С не установлена. Рекомендуется с осторожностью применять препарат Зеффикс® у таких пациентов.

Иммуносупрессивная терапия

Данные по применению ламивудина у HBeAg-отрицательных (мутация в прекопировой зоне) пациентов и пациентов, получающих сопутствующую иммуносупрессивную терапию, в том числе химиотерапию по поводу рака, ограничены. Препарат Зеффикс® у этих пациентов следует применять с осторожностью.

Мониторинг

Во время терапии препаратом Зеффикс® следует проводить регулярный мониторинг состояния пациентов. Активность АЛТ и концентрацию ДНК ВГВ в сыворотке крови следует контролировать с 3-месячными интервалами, а концентрацию HBeAg у HBeAg-положительных пациентов следует оценивать каждые 6 месяцев.

Сопутствующая инфекция ВИЧ

При лечении пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые в настоящее время получают или планируют получать терапию ламивудином или комбинацией ламивудин-

зидовудин, лечение следует проводить в дозе, рекомендуемой при ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами). У пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ без необходимости проведения антиретровирусной терапии существует риск мутации ВИЧ при применении только препарата Зеффикс® для лечения хронического гепатита В.

Передача гепатита В

Данные о передаче вируса гепатита В от матери к плоду у беременных женщин, получающих терапию ламивудином, отсутствуют. Следует соблюдать стандартные рекомендованные процедуры по иммунизации детей грудного возраста для профилактики гепатита В.

Пациентов следует проинформировать о том, что необходимо продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности, поскольку не было доказано уменьшение риска передачи вируса гепатита В другим лицам при проведении терапии ламивудином.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Препарат Зеффикс® не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.

Препарат Зеффикс® не рекомендуется применять в комбинации с кладрибином.

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени

Сообщалось о случаях появления лактатацидоза (при отсутствии гипоксемии), иногда со смертельным исходом, обычно с сопутствующей тяжелой гепатомегалией и жировой дистрофией печени, при применении нуклеозидных аналогов. Поскольку ламивудин является нуклеозидным аналогом, этот риск нельзя исключать. Лечение нуклеозидными аналогами следует прекратить при стремительном повышении активности аминотрансферазы, прогрессирующей гепатомегалии или появлении метаболического ацидоза/лактатацидоза по неизвестной причине. Умеренные симптомы нарушения пищеварения, такие как тошнота, рвота и боль в животе, могут быть признаками развития лактатацидоза. Тяжелым случаям, иногда со смертельным исходом, сопутствовали панкреатит, печеночная недостаточность/жировая дистрофия печени, почечная недостаточность и повышенная концентрация лактата в сыворотке крови. Нуклеозидные аналоги следует с осторожностью назначать всем пациентам (в особенности женщинам с избыточной массой тела) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и жировой дистрофии печени (включая применение некоторых лекарственных средств и употребление алкоголя). Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита С, принимающие интерферон-альфа и рибавирин, могут подвергаться

особому риску. Следует особенно внимательно наблюдать за состоянием здоровья таких пациентов.

Митохондриальная дисфункция

In vitro и *in vivo* доказано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги вызывают митохондриальные повреждения различной степени тяжести. Сообщалось о случаях митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию нуклеозидных аналогов внутриутробно и/или после рождения. Основными нежелательными реакциями были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения со стороны обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Есть сообщения о поздних проявлениях некоторых неврологических нарушений (гипертонус, судороги, неадекватное поведение). Неврологические нарушения могут быть как транзиторными, так и постоянными. Следует проводить последующее клиническое и лабораторное наблюдение за состоянием здоровья всех детей, внутриутробно подвергнутых воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, а также, в случае проявления характерных признаков или симптомов, проводить полное обследование на предмет возможной митохондриальной дисфункции.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Пациентов следует проинформировать о случаях недомогания и утомляемости во время лечения ламивудином. Необходимо учитывать клинический статус пациента и профиль нежелательных реакций ламивудина при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг.

По 14 таблеток в блистере из двойной алюминиевой фольги. По 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (выпускающий контроль качества)

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited
Великобритания, SGI2 0DJ, Хертфордшир, Вза, Прайори Стрит / Priory Street, Ware,
Hertfordshire, SGI2 0DJ, United Kingdom

или

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
Польша, г. Познань, 60-322, ул. Грюнвальдска, 189 / 189 Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan,
Poland

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5
Бизнес-Парк «Крылатские холмы»
Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Балакина Е.М.