



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗЕФФИКС® / ZEFFIX®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » **160317** 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
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	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 Проведена оценка применения ламивудина по данным Регистра применения антиретровирусных препаратов в период беременности более чем у 11000 женщин во время беременности и после родов. Менее 1 % этих женщин получали лечение ламивудином по поводу ВГ В, тогда как большинство получали лечение по

Старая редакция	Новая редакция
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	поводу ВИЧ в более высоких дозах и с другими сопутствующими препаратами для лечения ВИЧ. Доступные данные из Регистра применения антиретровирусных препаратов во время беременности не указывают на повышенный риск серьезных врожденных пороков развития при применении ламивудина по сравнению с фоновой частотой встречаемости. Однако данные адекватных и хорошо контролируемых исследований с участием беременных женщин отсутствуют, поэтому безопасность применения ламивудина при беременности у человека не установлена. В исследованиях с участием беременных женщин доказано, что ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке крови новорожденных в момент рождения была такой же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови. В исследованиях репродуктивной функции у животных не было выявлено тератогенного воздействия. Препарат Зеффикс® вызывает небольшое увеличение показателей ранних эмбриональных потерь при введении беременным кроликам при уровне воздействия, сопоставимом с уровнем,

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Митохондриальная дисфункция</i> Было продемонстрировано <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, 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.	достигаемым у человека. Тем не менее, отсутствуют доказательства влияния на показатели эмбриональных потерь у крыс при уровне экспозиции, примерно в 60 раз превышающем клиническую экспозицию (на основании C_{max}). Применение ламивудина во время беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Несмотря на то, что результаты исследований на животных не являются показательными для человека, данные, полученные у кроликов, дают возможность предположить существование потенциального риска ранних эмбриональных потерь. Следовательно, применение препарата Зеффикс® не рекомендовано в течение первого триместра беременности. Если беременность наступила во время лечения ламивудином, то следует иметь ввиду, что после отмены препарата может развиться обострение гепатита В. 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

Старая редакция	Новая редакция
	низкая (менее 4 % от сывороточной концентрации ламивудина у матери) и постепенно снижается до уровня, не поддающегося обнаружению, по достижении ребенком возраста 24 недель. Общее количество ламивудина, которое получает ребенок с грудным молоком, 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, кроме того 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 ВГ В, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. В тех случаях, когда передача ВГ В от матери ребенку произошла, несмотря на адекватную профилактику, следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания для снижения риска возникновения мутаций резистентности к

Старая редакция	Новая редакция
	ламивудину у новорожденного. <i>Митохондриальная дисфункция</i> В исследованиях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов вызывают повреждение митохондрий различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения.
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	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ По данным клинических исследований, проведенных с участием пациентов с хроническим гепатитом В, терапия препаратом Зеффикс® переносилась 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

Старая редакция	Новая редакция
встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, 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 <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Редко: ангионевротический отек. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> Очень повышение активности ферментов часто: (АЛТ), что более характерно для пациентов после окончания курса лечения ламивудином, чем для	встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Частота встречаемости нежелательных реакций устанавливается оценочно: 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. Данные клинических исследований <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Редко: ангионевротический отек. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> Очень повышение активности ферментов часто: (АЛТ), что более характерно для пациентов после окончания курса лечения ламивудином, чем для пациентов группы плацебо. Однако в контролируемых

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> Часто: повышение активности ферментов (КФК). <i>Аллергические реакции</i> Часто: кожная сыпь, кожный зуд. Данные пострегистрационных	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 установлено, связано ли обострение хронического гепатита с терапией ламивудином или предшествующим основным заболеванием. Были зарегистрированы случаи обострения гепатита, выявленные 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. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> Часто: сыпь. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> Часто: повышение активности ферментов (КФК). <i>Аллергические реакции</i>

Старая редакция	Новая редакция
исследований В дополнение к нежелательным реакциям, установленным в ходе клинических исследований, при пострегистрационном применении препарата Зеффикс® выявлены следующие нежелательные реакции. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> Очень редко: тромбоцитопения. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> 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	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. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> Очень редко: тромбоцитопения. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> 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 не установлено четкой связи этих осложнений с терапией ламивудином. Не было выявлено 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

Старая редакция	Новая редакция
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®.	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®.
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®. <i>Обострение гепатита В</i> <u>Обострение на фоне терапии</u> 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	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 с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени сывороточная концентрация ламивудина (AUC) повышается по причине сниженного почечного клиренса, поэтому при лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин не следует применять препарат Зеффикс®. <i>Обострение гепатита В</i> <u>Обострения на фоне терапии</u> Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются транзиторным увеличением активности АЛТ в сыворотке крови. После начала противовирусной терапии у некоторых пациентов может увеличиться активность АЛТ в сыворотке

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Обострение после прекращения терапии</u> 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	крови при снижении концентрации ДНК ВГВ в сыворотке крови. У пациентов с компенсированным заболеванием печени такое увеличение активности АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или признаками печеночной недостаточности. 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 определяемому 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. <u>Обострения после прекращения терапии</u> Обострение хронического 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<u>Обострение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени</u> У пациентов после трансплантации и пациентов с декомпенсированным циррозом печени повышен риск активной репликации вируса. В связи с минимальной функцией печени у этих пациентов	<u>Обострения у пациентов с декомпенсированным циррозом печени</u> У пациентов после трансплантации и пациентов с декомпенсированным циррозом печени повышен риск активной репликации вируса. В связи с минимальной

Старая редакция	Новая редакция
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.	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: ВГ В антигены/антитела и концентрация ДНК ВГ В 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

Старая редакция	Новая редакция
<i>Хронический гепатит В с дельта агентом или гепатит С</i> 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. <i>Иммуносупрессивная терапия</i> 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. <i>Мониторинг</i> 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. <i>Сопутствующая инфекция ВИЧ</i> При лечении пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые в настоящее время получают или планируют получать терапию ламивудином или комбинацией ламивудин-зидовудин, лечение следует	проведения терапии недостаточно. <i>Хронический гепатит В с дельта агентом или гепатит С</i> 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. <i>Иммуносупрессивная терапия</i> 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. <i>Мониторинг</i> 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. <i>Сопутствующая инфекция ВИЧ</i> При лечении пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые в настоящее время получают или планируют получать терапию ламивудином или комбинацией

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Передача гепатита В</i>	<i>Передача гепатита В</i>
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.	Данные о передаче вируса гепатита В от матери плоду у беременных женщин, получающих терапию ламивудином, ограничены. 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.	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.
<i>Взаимодействия с другими лекарственными препаратами</i>	<i>Взаимодействия с другими лекарственными препаратами</i>
Препарат Зеффикс® не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин.	Препарат Зеффикс® не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или с лекарственными препаратами,

Старая редакция	Новая редакция
Препарат Зеффикс® не рекомендуется применять в комбинации с кладрибином. <i>Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени</i> 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	содержащими эмтрицитабин. Препарат Зеффикс® не рекомендуется применять в комбинации с кладрибином. <i>Лактатацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией печени</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Митохондриальная дисфункция</i>	<i>Митохондриальная дисфункция</i>
<i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> 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,	<i>Митохондриальная дисфункция</i> <i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
внутриутробно подвергнутых воздействию нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, а также, в случае проявления характерных признаков или симптомов, проводить полное обследование на предмет возможной митохондриальной дисфункции.	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.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Гашенко М.В.