



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 № 4

Дата внесения Изменения «25» 10 2018 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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. <i>In vitro</i> внутриклеточный период полураспада ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> 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. <i>In vitro</i> внутриклеточный период полувыведения ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина

Старая редакция	Новая редакция
трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. Ламивудина трифосфат не оказывает влияния на нормальный клеточный метаболизм дезоксинуклеотидов. Ламивудина трифосфат 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 были выявлены значимые токсические эффекты. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, на короткий промежуток времени включается в ее цепочку и не ингибирует γ-полимеразу митохондриальной ДНК.	трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. Ламивудина трифосфат не оказывает влияния на нормальный клеточный метаболизм дезоксинуклеотидов. Ламивудина трифосфат 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 были выявлены значимые токсические эффекты. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, на короткий промежуток времени включается в ее цепочку и не ингибирует γ-полимеразу митохондриальной ДНК.
Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина 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, $C_{\max}$	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ламивудина 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, $C_{\max}$

Старая редакция	Новая редакция
составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации составил 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 значения AUC (фармакокинетическая кривая «концентрация–время»). Таким образом, ламивудин можно принимать независимо от приема пищи.	составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации составил 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 значения AUC (фармакокинетическая кривая «концентрация–время»). Таким образом, ламивудин можно принимать независимо от приема пищи.
<i>Распределение</i> При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин характеризуется линейной фармакокинетикой и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови. Ограниченные данные свидетельствуют, 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.	<i>Распределение</i> При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин характеризуется линейной фармакокинетикой и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови. Ограниченные данные свидетельствуют, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и достигает спинномозговой жидкости. Через 2–4 ч после приема внутрь соотношение концентрации ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12.
<i>Метаболизм</i> 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	<i>Метаболизм</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
незначительной степени связывания с белками плазмы крови. <i>Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина</i> <i>In vitro</i> ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) при одновременном применении с сульфаметоксазолом повышает концентрацию ламивудина в плазме крови. Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего всасывание в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение. Ламивудин является субстратом P-гр и BCRP <i>in vitro</i>, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами этих эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина. <i>Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ</i> <i>In vitro</i> ламивудин демонстрирует отсутствие или незначительную способность к ингибированию	незначительной степени связывания с белками плазмы крови. <i>Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина</i> <i>In vitro</i> ламивудин является субстратом белков MATE1, MATE2-K и OCT2. Показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) при одновременном применении с сульфаметоксазолом повышает концентрацию ламивудина в плазме крови. Ламивудин является субстратом белка-переносчика OCT1, обеспечивающего всасывание в печени. Поскольку выведение печенью играет минимальную роль в клиренсе ламивудина, маловероятно, что лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием OCT1, имеют клиническое значение. Ламивудин является субстратом P-гр и BCRP <i>in vitro</i>, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами этих эффлюксных переносчиков, повлияет на распределение и выведение ламивудина. <i>Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ</i> <i>In vitro</i> ламивудин демонстрирует отсутствие или незначительную способность к ингибированию

Старая редакция	Новая редакция
переносчиков лекарственных средств: транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (Р-рр), белка экстружии лекарственных средств и токсинов 1 (MATE1), MATE2-K или транспортера органических катионов 3 (OCT3). Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами данных переносчиков лекарственных средств. <i>In vitro</i> ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями ИК₅₀ 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин характеризуется незначительной способностью влиять на концентрации субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 300 мг, что в три раза превышает максимальную рекомендованную дозу для лечения ВГ В). <i>Выведение</i> 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.	переносчиков лекарственных средств: транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или Р-гликопротеина (Р-рр), белка экстружии лекарственных средств и токсинов 1 (MATE1), MATE2-K или транспортера органических катионов 3 (OCT3). Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами данных переносчиков лекарственных средств. <i>In vitro</i> ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями ИК₅₀ 17 и 33 мкМ соответственно, однако ламивудин характеризуется незначительной способностью влиять на концентрации субстратов белков OCT1 и OCT2 в плазме крови при терапевтических уровнях экспозиции препарата (до 300 мг, что в три раза превышает максимальную рекомендованную дозу для лечения ВГ В). <i>Выведение</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина при приеме препарата внутрь, скорректированный в зависимости от массы тела, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя AUC у детей. Наиболее высокие значения клиренса ламивудина наблюдаются у детей в возрасте 2 лет и снижаются к 12 годам, приближаясь к таковым у взрослых. Равновесная AUC ламивудина была сопоставима у детей при применении препарата 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 с дозой для взрослых (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет ограничены. <i>Пациенты пожилого возраста</i> У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного клинического влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Исследования показали, что у пациентов с почечной недостаточностью нарушение	Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина при приеме препарата внутрь, скорректированный в зависимости от массы тела, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя AUC у детей. Наиболее высокие значения клиренса ламивудина наблюдаются у детей в возрасте 2 лет и снижаются к 12 годам, приближаясь к таковым у взрослых. Равновесная AUC ламивудина была сопоставима у детей при применении препарата 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 с дозой для взрослых (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет ограничены. <i>Пациенты пожилого возраста</i> 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. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Исследования показали, что у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
функции почек влияет на выведение ламивудина из организма. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированных 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, при условии отсутствия сопутствующей почечной недостаточности. <i>Беременные</i> У женщин на поздних сроках беременности фармакокинетика ламивудина при приеме внутрь сходна с таковой у небеременных женщин.	почечной недостаточностью нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина из организма. Пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированных 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 при условии отсутствия сопутствующей почечной недостаточности. <i>Беременные</i> У женщин на поздних сроках беременности фармакокинетика ламивудина при приеме внутрь сходна с таковой у небеременных женщин. Концентрация ламивудина в сыворотке крови новорожденных в момент рождения была такой же, как в сыворотке крови матери и пуповинной крови.

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 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 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	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ Фертильность В исследованиях репродуктивной функции у животных не было выявлено влияние ламивудина на фертильность самцов или самок. Беременность Результаты исследований применения ламивудина на животных показали увеличение количества ранних эмбриональных потерь у кроликов в отличие от крыс. Также было установлено, что при применении у человека ламивудин проникает через плаценту. Доступные данные Регистра применения антиретровирусных препаратов в период беременности, сообщающие более чем о 1000 исходах беременностей, в течение которых женщины принимали ламивудин в первом триместре, и более чем о 1000 исходах беременностей, в течение которых женщины принимали ламивудин во втором и третьем триместрах, показывают отсутствие мальформативного и фетального/неонатального влияния. Менее 1 % этих женщин получали лечение ламивудином по поводу ВГ В, тогда как большинство получали лечение по поводу ВИЧ в более высоких дозах и с другими сопутствующими препаратами для лечения ВИЧ. Препарат Зеффикс® может

Старая редакция	Новая редакция
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, 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 в виду, что после отмены препарата может	применяться во время беременности в случае клинической необходимости. Если беременность наступила во время лечения ламивудином, то следует иметь в виду, что после отмены препарата может развиваться обострение гепатита В. Период грудного вскармливания На основании 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 ламивудина у матери) и постепенно снижается до не поддающегося обнаружению уровня 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 проводится адекватная профилактика гепатита В при рождении. Кроме того, нет никаких доказательств того, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке человека приводит к развитию побочных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	Таким образом, возможность грудного вскармливания можно рассматривать у кормящих 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 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Ярыгина Л.О.